

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
in Marburg / Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

CHARAKTERISTISCHE LICHTMIKROSKOPISCHE
VERÄNDERUNGEN NACH HOMOLOGER LEBER-
TRANSPLANTATION BEIM SCHWEIN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin des Fachbereiches Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg / Lahn
vorgelegt von

HANS-JOACHIM WIESNER

aus Kassel

Marburg 1976

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Charakteristische lichtmikroskopische Veränderungen nach
homologer Lebertransplantation beim Schwein



INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg

vorgelegt von
Hans-Joachim Wiesner

aus Kassel

Marburg 1976



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
am: 17.12.1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:	Prof. Dr. F. Neurath
Referent:	Prof. Dr. med. Hamelmann
Correferent:	Prof. Dr. med. Schmitz-Moormann

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Allgemeine Transplantationsproblematik	1
1.1.1 Möglichkeiten eines temporären Leberersatzes und Geschichte der Lebertransplantation	1
1.1.2 Operative Technik bei Lebertransplantation	5
1.1.3 Möglichkeiten der Organkonservierung	7
1.1.4 Die häufigsten Todesursachen während und nach Lebertransplantation	11
1.2 Lichtmikroskopische Veränderungen transplan- tierter Organe	17
1.3 Problemstellung	20
2. MATERIAL UND METHODIK DER EIGENEN EXPERI- MENTELLEN UNTERSUCHUNGEN	21
2.1 Tiermaterial	21
2.2 Narkose	21
2.3 Operationstechnik	22
2.4 Konservierungsverfahren	23
2.5 Therapie, sowie intra- und postoperative Überwachung	24
2.6 Herstellung der histologischen Präparate	25
2.7 Bestimmung der blutchemischen Werte	26
2.8 Statistische Berechnungen	28
3. ERGEBNISSE	30
3.1 Funktionelle Ergebnisse	30
3.1.1 Gruppeneinteilung und Überlebenszeiten	30
3.1.2 Operationszeiten	32
3.1.3 Dauer der anhepatischen Phasen	33
3.1.4 Ischämiezeiten	35
3.1.5 Perfusionsdauern	35

3.1.6	Biochemische Veränderungen während der Operation und in der Frühphase nach Transplantation	38
3.1.7	Todesursachen	39
3.2	Histologische Ergebnisse	40
3.2.1	Gruppe I	40
3.2.2	Gruppe II	41
3.2.3	Gruppe III	45
4.	DISKUSSION	50
4.1	Akute Abstoßungsreaktion	50
4.1.1	Histologische Veränderungen der transplantierten Lebern	50
4.1.2	Biochemische Veränderungen während akuter Abstoßungskrisen	52
4.2	Chronische Abstoßung	55
4.2.1	Cholestase	56
4.2.2	Obliterative Gefäßveränderungen	57
4.2.3	Vermehrung des kollagenen Bindegewebes	58
4.3	Die Veränderungen der Hepatozyten	61
4.4	Immunsuppressive Behandlung mit Prednisolon	64
4.5	Bedeutung von Dauer der anhepatischen Phase und Ischämiezeit der Leber während der Operation	68
4.6	Todesursachen	69
5.	ZUSAMMENFASSUNG	71
6.	BILDANHANG	76
7.	LITERATURVERZEICHNIS	95

1. E I N L E I T U N G

1.1 Allgemeine Transplantationsproblematik

1.1.1 Möglichkeiten eines temporären Leberersatzes und Geschichte der Lebertransplantation

Ein Funktionsverlust der Leber bedeutet immer eine unmittelbare Bedrohung des Lebens, da kein anderes Organ, auch kein künstliches, in der Lage ist, die vielfältigen Aufgaben der Leber zu übernehmen. Die Sterblichkeit an Leberzirrhose hat auf der ganzen Welt zugenommen; repräsentative Zahlen aus Bayern zeigen, daß in den letzten 30 Jahren die Leberzirrhose als Todesursache etwa 4 mal häufiger geworden ist (94). Zur Überbrückung einer potentiell letalen Stoffwechselentgleisung beim Coma hepaticum bieten sich folgende Methoden eines temporären Leberersatzes, die im Laufe des letzten Jahrzehntes in Tierexperimenten entwickelt und auch wiederholt klinisch erprobt wurden

1. Die Austauschtransfusion
2. Die Membrandialyse
3. Die cross circulation
4. Der Anschluß des Patienten an eine extra-corporale Zusatzleber.

Mittels Austauschtransfusion (42, 48, 71) gelingt es zweifellos toxische Stoffwechselprodukte aus dem Körper zu entfernen. Vorteile der Methode sind der relativ geringe technische Aufwand sowie das Vorhandensein von Blutgerinnungsfaktoren im Frischblut. Schwierigkeiten bestehen in der Beschaffung von Frischblut, sowie möglichen immunologischen Reaktionen.

Die Membrandialyse, die im Prinzip einer künstlichen Niere entspricht, bietet eine weitere Möglichkeit, die bei Leberinsuffizienz anfallenden toxischen Stoffwechselprodukte, insbesondere NH_3 aus der Blutbahn zu eliminieren. Die Begrenztheit des Verfahrens liegt bei den noch nicht ausreichend geeigneten Membranen (24).

Als technisch einfachstes Verfahren bietet sich die cross circulation an, womit zum Teil beachtliche Erfolge erzielt wurden (10, 83). Bei dem homologen gekreuzten Kreislauf zwischen zwei menschlichen Austauschpartnern stellen sich jedoch erhebliche ethische Probleme sowie die Gefahr einer Hepatitisübertragung. In jüngster Zeit wurden mehrfach auch erfolgreich parabiotische Kreisläufe zwischen Mensch und Affe hergestellt (7, 37, 71). Dabei wurde zuvor das Blut des Affen vollständig gegen menschliches ausgetauscht. Diese als vielversprechend propagierte Methode (37) dürfte auch in nächster Zeit nur sehr vereinzelt Anwendung finden, da ein größerer Bedarf von den bisher existierenden Primatenzentren nicht gedeckt werden könnte.

Die bisher meist ausgeübte Methode zum Ersatz einer insuffizienten Leber ist die 1965 von EISEMANN (22) zuerst verwandte Perfusion des Patientenblutes durch eine isolierte Schweineleber. Durch diese Technik, bei der auch Kälberlebern benutzt werden, gelingt es überzeugend, die Funktion einer insuffizienten Leber für eine Zeit zu ersetzen. Belastet ist dieses Verfahren durch die Möglichkeit immunologischer Reaktionen, sowie die Notwendigkeit eines großen technischen und personellen Aufwandes.

Keine der oben beschriebenen Möglichkeiten eines temporären Leberersatzes ist bisher als klinische Routinemaßnahme zur Behandlung eines Leberversagens anzusehen. Die Übernahme der Leberfunktion ist zeitlich begrenzt und eine direkte Beeinflussung des Grundleidens nicht möglich. Als mögliche Dauerheilung bestimmter Lebererkrankungen mit ungünstiger Prognose (s. Indikationstabelle) wurden große Hoffnungen auf die Transplantation der Leber gesetzt. Bei gezielter Indikationsstellung wurden insbesondere von den Arbeitsgruppen von STARZL und CALNE zunächst befriedigende Ergebnisse erzielt. 1963 verpflanzte STARZL (77) in Denver die erste menschliche Leber. Die Gesamtzahl der Lebertransplantationen wird heute mit ca. 200 angegeben. In Deutschland wurden bisher 3 humane Lebertransplantationen von GÜTGEMANN (34) durchgeführt. Die 1-Jahres-Überlebenszeit betrug bei den bisher durchgeführten Lebertransplantationen ca. 30 % und steht damit den Nierentransplantationen mit Kadaverorganen nur unwesentlich nach (60).

Nach den bisherigen Erfahrungen lassen sich nach HAMELMANN und STRUCK (82) heute folgende Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation anführen :

Indikation und Kontraindikation zur Lebertransplantation

Relative Indikation

Gallengangsatresie
primäres Lebercarcinom
Gallengangscarcinom
isolierte Carcinommetastase¹
Leberechinococcus

Absolute Indikation

postnekrotische Alkoholzirrhose²
biliäre Zirrhose²
Wilsonsche Degeneration²
inoperable Gallengangsverletzungen
akutes Leberversagen³

Kontraindikation

schwere Mißbildungen
allgemeine Gefäß-Sklerose
Blutungsneigung
Niereninsuffizienz
Koma
Hypoglykämie

¹ Nur bei Resektion des Primärtumors vor längerer Zeit.

² Bei beginnender Dekompensation und Versagen aller konservativer Mittel.

³ Bei fulminanter Hepatitis und akuter gelber Leberatrophie.

Im Hinblick auf die klinische Anwendung der Lebertransplantation, insbesondere zur Aneignung der operativen Technik, Auswahl eines optimalen Konservierungsverfahrens sowie zur Beherrschung von intra- und postopera-

tiven Komplikationen wurden von vielen Arbeitsgruppen experimentelle Lebertransplantationen durchgeführt.

Die Arbeitsgruppe von WELCH (91) hat 1955 die erste heterotope und die Gruppe von MOORE (54) 1959 die erste orthotope Lebertransplantation beim Hund durchgeführt.

Es zeigte sich, daß die Hundeleber wegen ihrer spiralförmig verlaufenden sublobulären Venenmuskulatur für Transplantationsversuche wenig geeignet ist. Es kam häufig zu einem sogenannten "outflow bloc" der Leber nach Revaskularisation, bei dem das Organ stark anschwell und irreversibel geschädigt wurde. Daher haben viele Untersucher in den letzten Jahren die experimentelle Forschung hauptsächlich an Schweinen durchgeführt. Die erfolgreichsten Arbeitsgruppen waren die von STARZL, CALNE, MIKAELOFF, PORTER, TERBLANCHE, HUNT, GARNIER und LIE, deren Empfängertiere teilweise Überlebenszeiten von über 12 Monaten erreichten.

1.1.2 Operative Technik bei Lebertransplantation

Technisch gesehen ergeben sich zwei prinzipielle Wege bei Transplantationen der Leber :

- a) orthotop: die Entfernung der eigenen Leber und der Ersatz durch ein neues Organ in topographisch identischer Position
- b) heterotop: die zusätzliche Einpflanzung eines zweiten Organes in das Becken oder den Retroperitonealraum unter Belassung der nicht mehr ausreichend funktionierenden Leber.

Der Vorteil der orthotopen Transplantation besteht in der vollständigen Wiederherstellung anatomischer und funktioneller Gegebenheiten. Nachteile sind die schwierige operative Technik sowie Komplikationen durch die anhepatische Phase. Die heterotope Transplantation besitzt den Vorteil, technisch einfacher und für den Empfänger weniger belastend zu sein. Die Probleme liegen in der möglichen Atrophie einer der beiden Lebern, sowie der Schwierigkeit, ein voluminöses Organ zusätzlich unterzubringen. Bisher wurden sowohl im Experiment als auch klinisch vorwiegend orthotope Transplantationen durchgeführt.

Bei Tierversuchen mit Hunden wurde beobachtet, daß in der anhepatischen Phase, während der die Vena porta abgeklemmt ist, ein extracorporaler portojugularer Umgehungskreislauf notwendig ist. STARZL (78) berichtet, daß fast alle Hunde, bei denen während der Transplantation keine Dekompressionsdrainage des intestinalen Gefäßbettes angelegt wurde, während der anhepatischen Phase einen starken Blutdruckabfall erlitten und schließlich an Herzversagen starben. Im allgemeinen wird somit bei der experimentellen Lebertransplantation der Entlastungsbypass benutzt.

Bei Transplantationsversuchen mit Schweinen stellte sich heraus, daß bei Verzicht auf den Bypass die Operationserfolge nicht ungünstiger sind. Wie LIE (45) bei 2 Vergleichsgruppen von je 30 Schweinen feststellen konnte, lag der arterielle Blutdruck während der anhepatischen Phase ca. 20 mmHg niedriger als mit Bypass und intraoperatives Herzversagen war nicht häufiger als bei den Versuchen, wo ein Umgehungskreislauf benutzt wurde. Nach CHILD (15) tolerieren auch Primaten den

akuten Portaverschluß ohne die Notwendigkeit eines portojugularen Umgehungskreislaufes.

Von mehreren Möglichkeiten der Wiederherstellung der Gallenwegskontinuität hat sich die direkte Verbindung im Choledochusbereich bewährt. Hierbei kann bei intakter Sphinkterfunktion ein Aufsteigen von Darmbakterien weitgehend verhindert werden (13).

1.1.3 Möglichkeiten der Organkonservierung

Wenn ein Organ transplantiert werden soll, so muß gefordert werden, dieses Organ auch außerhalb eines Organismus für eine bestimmte Zeit funktionsfähig erhalten zu können. Die Zeit von der Entnahme aus dem Spenderorganismus bis zur Reimplantation im Empfängerorganismus muß überbrückt werden, ohne daß das zu transplantierende Organ funktionell irreversible Schädigungen erleidet. Prinzipiell stehen vier Möglichkeiten zur Verfügung, die Vitalität eines extracorporal befindlichen Organs zu erhalten, die in der Praxis häufig auch kombiniert angewendet werden.

Die Hypothermie bewirkt eine Drosselung sämtlicher Stoffwechselvorgänge mit Verminderung des Sauerstoffbedarfs und der Herabsetzung der Produktion von Stoffwechselmetaboliten und verlängert daher die Ischämietoleranz des zu konservierenden Organes. Die physiologische Basis dafür ist ein exponentieller Abfall des Sauerstoffverbrauchs in Abhängigkeit von der Temperaturenniedrigung. Bei 20°C ist der Sauerstoffverbrauch auf 16 % reduziert, bei 10°C auf ca. 4 - 5 %. Die hypotherme Perfusion durch die Organarterien ist der

bloßen Lagerung in einem kalten Medium in mehrfacher Hinsicht überlegen, wie Verhütung von Gerinnung, Abtransport von sauren Metaboliten und besonders in der Schnelligkeit der Abkühlung. Weitere Vorteile der Hypothermie sind die Reduktion des Bakterienwachstums, die Erhöhung des Prozentsatzes physikalisch gelösten Sauerstoffs im Perfusat und die Verminderung der ischämischen Schädigung während der Implantation in den Empfängerorganismus.

Lebern wurden auf diese Weise bis zu 24 Stunden konserviert, allerdings zum Teil durch zusätzliche Verwendung von Sauerstoffüberdruck (9, 73). Die Organe erholten sich schnell von den hypothermischen Einflüssen und zeigten nach 24-stündiger Perfusion bei 10°C teilweise 1 1/2 Std. nach Wiedererwärmung annähernd normale BSP und Lactat-Clearance-Werte.

Metabolische Inhibitoren bewirken eine Verlangsamung des Stoffwechsels durch reversible Hemmung von Zellfermenten, bzw. Stabilisierung von zellulären und intrazellulären Membranpotentialen (88). Thiouracil, ein Thyreostatikum, reduziert den Sauerstoffverbrauch von Nierenhomogenaten um 90 % (66). WEISSLER u. Mitarb. haben in ausführlichen Untersuchungen gezeigt, daß Glukosezusatz zur Perfusionslösung signifikante Vorteile bei der Organkonservierung bietet. Glukose unterstützt den anaeroben Stoffwechsel, aus dem der Herzmuskel während der Anoxie seinen Energiebedarf deckt.

Magnesium Ionen werden von vielen Enzymen für ihre Aktivität benötigt. Sowohl der Überschuß als auch der Mangel an Magnesium blockieren eine Reihe von Stoffwechselreaktionen. Hundenieren, die mit 5 %-iger Magnesiumsulfatlösung durchspült und 3 - 4 Stunden ge-

lagert wurden, konnten von COOK (16) erfolgreich transplantiert werden. Auch Rattenherzen konnten unter Magnesiumzusatz für kurze Zeit erfolgreich bei Raumtemperatur konserviert werden (88).

GRANA u. Mitarb. (31) haben Enzymstudien an ischämischen Lebern durchgeführt und festgestellt, daß die Enzymaktivitäten im Perfusat zehn bis fünfzehn mal höher lagen, wenn die Lebern nicht mit Steroiden vorbehandelt waren. Die Autoren stellten fest, daß Steroide die Mitochondrienstruktur schützen. Der unter der Steroidtherapie erhöhte Glykogengehalt der Leberzellen soll den anaeroben Stoffwechsel unterstützen, aus dem die ischämische Leber ihren Energiebedarf deckt. Alle stoffwechselhemmenden Drogen sind derzeit lediglich als Adjuvantien zu anderen Konservierungsmethoden zu betrachten.

Sauerstoffüberdruck kombiniert mit Hypothermie wurde zuerst von MANAX u. Mitarb. (47) als Konservierungsmethode vorgestellt. Es werden dabei inerte Gase wie Sauerstoff, Stickstoff, Helium bei Drucken bis zu 4 ata verwendet. Es wird als sehr wahrscheinlich angesehen, daß sich das Gas als solches, sondern der Gasdruck die Verlängerung der Lebensfähigkeit konservierter Organe bedingt, durch die Verhinderung von interstitiellen und intrazellulären Ödemen. BRETTSCHEIDER und STARZL (9) haben Hundelebern nach 25 Stunden hyperbarischer Konservierung transplantiert und Überlebensdauern bis zu 120 Tagen erreicht. Auch menschliche Kaudaverlebern wurden auf diese Weise bis zu 7 1/2 Std. konserviert und anschließend erfolgreich transplantiert (9). FEENSTER und LILLEHEI (24) haben Hundenieren für 24 Stunden hyperbarisch konserviert und anschließend licht- und elektronen-mikroskopisch eine hervorragende Erhaltung der Gewebsstruktur gesehen.

Eine künstliche Perfusion von Organen soll den gleichen Zweck erfüllen wie eine intrakorporale Durchblutung. Die verwendeten Perfusionssysteme besitzen in der Regel eine Pumpe und einen Oxygenator, um die normalen Kreislaufverhältnisse nachahmen zu können. Wird als Perfusat Vollblut oder verdünntes Vollblut verwendet, so besteht das Hauptproblem darin, daß korpuskuläre Elemente mechanisch geschädigt werden. Es kommt zur Formation von Zellaggregaten und so zu Mikroembolien der Kapillaren. BÜCKL u. Mitarb. (5) haben Schweinelebern normotherm mit Blut perfundiert und eine ausreichende Funktion bis zu 3 Stunden festgestellt. BRETTSCHEIDER und STARZL (9) haben Hundelebern mit verdünntem Blut 24 Stunden lang perfundiert bei Sauerstoffüberdruck und Hypothermie und die Lebern anschließend erfolgreich transplantiert. MIENY und EISEMANN (50) haben Schweinelebern für 24 Stunden mit verdünntem oxygenerierten Blut perfundiert und auch ohne Verwendung von hyperbarem Sauerstoff anschließend eine ausreichende Funktion der Leber durch Transplantation festgestellt. Bei Verwendung von azellulären Perfusaten wird die Gefahr der Thrombenbildung ausgeschlossen und es sind Konservierungszeiten von mehreren Tagen möglich. Am günstigsten scheint ein Plasma zu sein, dessen labile Lipoproteine durch Kältepräzipitation ausgefällt und durch einen Mikrofilter eliminiert worden sind. BELZER (4) hat mit einem solchen Plasma in Verbindung mit Hypothermie Hundenieren für 72 Std. erfolgreich perfundiert. Auch synthetische Perfusate kommen zur Anwendung, die zumeist aus einem Gemisch von Aminosäuren, anorganischen Salzen, Vitaminen, Dextranen und Serumeiweißen bestehen. SLAPAK (74) hat Hundelebern bei gleichzeitiger Verwendung von Hypothermie und Sauerstoffüberdruck 24 Std. lang mit einem solchen künstlichen Perfusat erfolgreich konserviert. HUMPHRIES (38) hat 16 Hundenieren 3 Tage lang mit einem künstlichen Perfusat durchströmt und nach kontralateraler

Nephrektomie der Empfängertiere eine erfolgreiche Homotransplantation mit den konservierten Nieren durchgeführt. Als Zusätze zu den Perfusaten werden häufig Glukose als Nährstoff, Procain als Spasmolytikum, Heparin als Antikoagulans, sowie Puffersubstanzen verwendet.

1.1.4 Die häufigsten Todesursachen während und nach

----- Lebertransplantationen -----

Gerinnungsstörungen

Unkontrollierbare Blutungen und gehäufte Thrombosen sind eine der wesentlichen Schwierigkeiten bei der Transplantation der Leber. Sowohl bei Tierversuchen (33) als auch bei Humanlebertransplantationen (76, 14, 26) konnten diese Gerinnungsstörungen beobachtet werden. Während der Operation kann es leicht zu einer Fibrinolyse, Thrombopenie und Depression einzelner Gerinnungsfaktoren kommen. Verschiedene Mechanismen dieser Kaogulopathien wurden erörtert (33, 26, 40, 59). Die entscheidenden Ursachen sind höchstwahrscheinlich der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren durch disseminierte intravaskuläre Blutgerinnung und die fehlende Synthese von Gerinnungsfaktoren während der anhepatischen Phase. Das Ausmaß der ischämischen Leberschädigung scheint für die Intensität der Blutungsneigung eine wichtige Rolle zu spielen. GROTH (35) meint, daß es bei geringer Leberschädigung nur zu einem mäßigen Absinken der Gerinnungsfaktoren während der Operation und zu einer raschen Normalisierung kommt. Bei ausgeprägter ischämischer Schädigung entwickelt sich ein

Defibrinationssyndrom mit generalisierten Blutungen und schwerem Schock wie es auch bei Humanlebertransplantationen gelegentlich beobachtet werden konnte (76, 14).

Während die Zeit der Operation und die ersten 3 - 4 postoperativen Tage durch eine erhöhte Blutungsneigung bedroht sind, kommt es danach zu einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft während der es vermehrt zu Thrombosen kommt. FLUTE (26) konnte dies eindrucksvoll an Untersuchungen des Katabolismus von radioaktiv markiertem Fibrinogen nachweisen. Eine Behandlung mit Antikoagulantien wurde daher empfohlen. V. KAULLA (43) empfiehlt eine Langzeitbehandlung mit Heparin.

Infektion und Sepsis

Infektiöse Komplikationen stehen bei vielen aus der Literatur bekannten menschlichen und tierischen Lebertransplantationen im Vordergrund (28). Geebnet wird den Infektionen der Weg durch die notwendige immunsuppressive Therapie. Nach RIFKIND (67) werden die septischen Komplikationen durch auftretenden Hypogammaglobinämie, Granulozytopenie sowie unter steroidbedingtem Diabetes mellitus möglich. Dabei wird über einen Erregerwandel bei Infektionen unter einer immunsuppressiven Therapie berichtet. Besonders *Candida albicans*, *Pseudomonas* und auch Zytomegaloviren treten als Erreger auffallend häufig auf (25).

Pneumonien und Leberabszesse werden am häufigsten beobachtet. STARZL (79) berichtet, daß von 23 Leberempfängern bei 18 eine Pneumonie auftrat. MURRAY-LYON (55) fand von 9 Patienten in 8 Fällen eine Pneumonie. Sie sollen hauptsächlich durch gammanegative Keime, sowie gelegentlich durch Zytomegaloviren und *Candida albicans*

hervorgerufen worden sein. Es wird eine gezielte antibiotische Therapie empfohlen. Als Ursache für hepatische Infektionen wird die Keiminvasion des Transplantates durch direkten Zufluß des Darmblutes via Pfortader und durch die Galledrainage angesehen. Selbst bei Autotransplantation der Leber bei Hunden sind cholangitische und pylephlebitische Leberabszesse häufige zum Tode führende Komplikationen (1). Nach MOORE (53) sind Lebern mit ischämischen Schädigungen für Abszesse prädisponiert. Der rechte Leberlappen soll öfter befallen sein als der linke, da die längere rechte Leberarterie bei der Transplantation leichter abknickt und schlechter durchblutet wird. Weiterhin fördern technisch ungünstige Gallengangs-anastomosen die Entstehung von Cholangitiden (68).

Ileus und Streßulcera

Postoperative Komplikationen, die besonders bei Schweinelebertransplantationen eine wichtige Rolle spielen, sind die Entstehung von Streßulcera und Adhäsionsileus, die nicht selten zum Tode des Transplantatempfängers führen. CALNE (12) meint, daß Schweine eine starke Neigung zur Entwicklung eines Adhäsionsileus haben, und sie deshalb auch gut geeignet sind für Darmadhäsionsversuche. Bekannt ist ebenfalls, daß Schweine sehr leicht Streßulcera entwickeln und häufig postoperativ an profusen Ulcusblutungen verstarben. Bevor CALNE und Mitarb. (12) durch Vagotomie und Gastroduodenostomie die Häufigkeit der Ulcusentstehung drastisch senken konnten, entwickelten 80 % aller Schweine nach der Lebertransplantation Ulcera. Offenbar spielen bei der Entstehung von Streßulcera nicht nur vagale sondern auch humorale Einflüsse eine Rolle, da man sie auch heute noch nicht ganz verhindern kann (32).

Herzversagen durch Hyperkaliämie und Azidose

Es ist bekannt, daß eine metabolische Azidose bei der akuten Pfortaderabklemmung während der anhepatischen Phase wegen der hypoxischen Stoffwechselprodukte im Bereich des Pfortaderbettes entsteht (3). Auch bei der Verwendung einer Dekompressionsdrainage zwischen der Pfortader und der Vena jugularis kommt es zur Azidosenentstehung während der anhepatischen Phase. Weiterhin tritt intrazelluläres Kalium durch Störung des Membranpotentials in den extrazellulären Raum, was eine Hyperkaliämie zur Folge hat. MOORE u. Mitarb. (54) wiesen darauf hin, daß Azidose, Hyperkaliämie und der kalte Zufluß aus der unterkühlten Spenderleber für Bradykardie und Herzversagen verantwortlich sind. Zur Vermeidung dieser Komplikation wird versucht, durch Zufuhr von Natriumbikarbonat einen Ausgleich der Azidose zu erreichen.

Immunologische Abwehrreaktion des Organismus gegen das Transplantat

Im Vordergrund der Erörterungen von Transplantationsergebnissen stehen immunologische Probleme, die Abwehrreaktion des Empfängerorganismus gegen das Transplantat. Auf dem Boden des immunologischen Geschehens kann es zu morphologischen Veränderungen im Transplantatgewebe kommen, die zu Funktionseinschränkungen und sogar Funktionsverlust desselben führen.

Organ- und Gewebstransplantate besitzen durch ihre Histokompatibilitätsantigene ausgeprägte antigene Eigenschaften, die zu einer immunologischen Abwehrreaktion des Empfängerorganismus gegenüber Fremdeiweiß des transplantierten Gewebes führen. Der Antigenkontakt zwischen Transplantat und Empfängerorganismus wird über die

Blut- und Lymphgefäße hergestellt. Nach neueren Befunden ist eine Population von Lymphozyten, die ständig im Blut und in der Lymphe kreist, in der Lage, antigenes Material zu perzipieren (30). Man teilt die antigen empfindlichen Zellen heute in zwei Gruppen ein: die vom Thymus stammenden T-Zellen und die direkt vom Knochenmark stammenden B-Zellen. Die T-Zellen sind vorwiegend für die zelluläre Immunität verantwortlich, die B-Lymphozyten differenzieren sich zu antikörperbildenden Plasmazellen und sind somit humoral wirksam. Beim ersten Antigenkontakt scheint eine Empfänglichkeit der Lymphozyten für das betreffende Antigen notwendig zu sein. Nach einem wirksamen Antigenkontakt wandern diese Lymphozyten in das RES und wandeln sich hier zu einer immunologisch hoch aktiven Zelle, den Immunoblasten um. Mit überwiegender Wahrscheinlichkeit sind die Immunoblasten als die Mutterzellen der immunkompetenten, spezifisch sensibilisierten Lymphozyten und Plasmazellen anzusehen. Mit dem Blutstrom gelangen sie zum Transplantat und werden dort zum entscheidenden Träger der Abstoßungsreaktion. Die Richtigkeit dieser Auffassung scheint dadurch bewiesen, daß eine immunologische Abwehrreaktion allein durch homologe Lymphozyten, nicht aber durch Serum, auf ein vorher nicht sensibilisiertes Tier gleicher Spezies übertragen werden kann.

Intensität und Verlauf einer Abstoßungsreaktion ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Zunächst muß der Verschiedenheit der Histokompatibilitätsantigene zwischen Spender und Empfänger eine große Bedeutung zugemessen werden. Isologe Organverpflanzungen zwischen genetisch gleichen Individuen, die demnach auch die gleiche Histokompatibilitätsantigene besitzen, verlau-

fen ohne Abstoßungsreaktionen. Heterologe Transplantationen dagegen lösen die stärksten Immunabwehrreaktionen aus. Zur Feststellung der Verschiedenheit dieser Antigene von Spender und Empfänger wird meist eine in vitro-Methode benutzt, indem Lymphozyten des Empfängers und prospektiven Spenders mit einer Reihe monospezifischer Testseren bei Anwesenheit von Kaninchen Komplement zur Reaktion gebracht werden. Danach kann jener Empfänger ausgewählt werden, der für das Antigenmuster des Spenders am geeignetsten ist, d.h., dem möglichst wenige der Spenderantigene fehlen. Weiterhin hat die Durchblutung des Transplantates einen Einfluß auf die Abstoßungsreaktion. Je stärker ein Organ vaskularisiert ist, um so mehr antigenes Material wird ausgeschwemmt und um so stärker ist die immunologische Reaktion. So zeigt z.B. die Niere eine starke und die nicht vaskularisierte Cornea überhaupt keine Transplantatabstoßung (87).

Bei der Prophylaxe oder Therapie einer Abstoßungskrise wird versucht, die Invasion von immunkompetenten Lymphozyten in das Transplantat durch eine immunsuppressive Therapie zu verhindern. Die Eckpfeiler der Therapie bilden Kortikosteroide und Azathioprin, sowie Antilymphozytenserum. Die Steroide unterdrücken die Bildung von Lymphozyten, Azathioprin als cytostatische Substanz führt zur Hemmung der RNS und DNS Synthese durch Beeinflussung des Purinmetabolismus. Durch meist vom Pferd gewonnenes Antilymphozytenserum lassen sich die Antikörper tragenden Lymphozyten inaktivieren. Schwerwiegende Komplikationen der immunsuppressiven Therapie sind die erhöhte Infektionshäufigkeit mit Bakterien, Pilzen und Viren. Die Steroidtherapie ist zusätzlich belastet mit Komplikationen wie Ulcera, Diabetes, Pankreatitis und Osteoporose.

1.2 Lichtmikroskopische Veränderungen transplantiert Organe

Alle bisherigen Beobachtungen haben gezeigt, daß morphologische Abstoßungsreaktionen nicht organspezifisch sind, sondern daß die Abstoßungsreaktionen in verschiedenen Organen prinzipiell auf die gleiche Art und Weise verlaufen. Gewöhnlich unterscheidet man drei Formen: die hyperakute, die akute und die chronische Abstoßung.

a) Hyperakute Abstoßung

STARZL (78), WILLIAMS (92) und MAYBURGH (49) haben hyperakute Abstoßungen von Nierentransplantaten beschrieben. Sofort nach Eröffnung der Anastomosen oder gegen Ende der Operation wurde das Organ zyanotisch. Mikroskopisch fanden sich Fibrinthromben in den Arteriole und Glomerula, außerdem eine Leukozytose zahlreicher Glomerula. Die Ursache dieser Abstoßungsform ist eine Unverträglichkeit wichtiger Blutgruppen oder eine Präsensibilisierung des Empfängers.

b) Akute Abstoßung

Die akuten Abstoßungsperioden sind am häufigsten in den ersten Tagen nach der Operation, können aber auch noch nach über einem Jahr auftreten (89). Sie sind bedingt durch die massenhafte Invasion von immunkompetenten Zellen in das Transplantat. Jedes Organ ist während einer akuten Abstoßkrise vergrößert. Gewöhnlich besteht eine Hyperämie und ein interstitielles Ödem, manchmal auch interstitielle petechiale Blutungen. Mikroskopisch fällt vor allem eine Infiltration von Rundzellen verschiedener Größe auf. Die ersten Zellen, die vom Empfängerorganismus her das Transplantat erreichen, sind kleine Lymphozyten, die mit dem Endothel

von Kapillar und Venulae verkleben (62) und in das perivaskuläre Bindegewebe infiltrieren. Danach erscheinen mittelgroße Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen, die durch das Interstitium migrieren. Kurze Zeit später kann eine Parenchymnekrose entstehen, die am häufigsten bei Nierentransplantationen beschrieben wurde, weil Biopsien aus der Fossa iliaca gefahrlos entnommen werden können.

Auch Arterienveränderungen können manchmal schon während der ersten postoperativen Woche beobachtet werden. KINCAID-SMITH (44) und DUNDAE (20) beschrieben Intimaprofiferationen und fibrinoide Nekrosen in interlobulären Arterien und Endothelschwellungen in interlobulären Kapillaren. Entsprechende Veränderungen fand PIERCE (61) 5 Tage nach einer Herztransplantation und Mc GOVEN und YATES (29) 7 Tage nach einer Lungentransplantation. Beginnt eine akute Abstoßung später als 10 Tage nach der Operation, so ist die zelluläre Infiltration nicht so stark ausgeprägt, dafür stehen die Gefäßveränderungen mehr im Vordergrund (63).

c) Chronische Abstoßung

Im Gegensatz zur akuten Abstoßung, die von sensibilisierten Zellen unterhalten wird, haben für die Pathogenese der chronischen Rejektion humorale Antikörper eine entscheidende Bedeutung (21). PORTER (63) konnte IgG + Komplement in Intima + Media bei fibrinoiden Nekrosen in den Wänden von Arterienästen nachweisen. Eine Infiltration von Rundzellen ist auch hier zu finden, allerdings in immer geringerem Ausmaß als bei der akuten Abstoßung. Häufig werden bei länger überlebenden Transplantaten obliterative Gefäßveränderungen beschrieben, die zu einer progressiven Ischämie des

Parenchyms und schließlich zum völligen Verschuß des Gefäßes führten. PORTER (63) und ROWLANDS (70) berichteten über Veränderungen an den Arterien von Nierentransplantaten, THOMSON (86) und COOLEY (17) bei Herztransplantaten und STARZL (80) und WILLIAMS (93) bei Lebertransplantaten. Dabei fand man die Intima dieser Arterien verdickt, in manchen Fällen sklerotisch, in anderen zellreich. Die elastica interna war in Lagen aufgesplittert oder unterbrochen. Die Media war atrophisch oder enthielt kleine fibrotische Narben. Ein anderer Befund, der bisher hauptsächlich an lange überlebenden Nieren- und Lebertransplantaten beschrieben wurde, ist die interstitielle Fibrose. Bei transplantierten Lebern sah man zusätzlich auch portale und zentrale Fibrosierungen. Bei der chronischen Abstoßung kann die Funktion des Organes durchaus gut sein.

d) Spezielle Veränderungen an Lebertransplantaten

Es fällt auf, daß in der Literatur über Lebertransplantationen häufig über Infarkte und Abszesse berichtet wird (76, 13). Sie entstehen unabhängig von Abstoßungsreaktionen. Thrombosen der Pfortader und der Arteria hepatica sowie immer wieder vom Darm her entstehende Episoden von Bakteriämie sollen für diese Komplikationen verantwortlich sein. Die Gruppe von WILLIAMS (93) konnte bei einer transplantierten Leber eine Endarteriitis obliterans der Leberarterien feststellen.

1.3 Problemstellung

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit richtet sich auf die lichtmikroskopischen histologischen Veränderungen der homolog transplantierten Schweineleber. Das besondere Interesse richtet sich dabei auf Fragen, die die histologische Abstoßungsreaktion der Leber betreffen. Es soll untersucht werden, welches die zellulären Grundlagen akuter und chronischer Abstoßung sind, wann mit ihrem Auftreten zu rechnen ist, und in welcher Weise sie zeitlich ablaufen. Weiterhin soll die Frage beantwortet werden, ob die in den histologischen Präparaten sichtbare Abstoßungsreaktion während der ersten postoperativen Woche mit dem Ausmaß der biochemischen Enzymentgleisung korreliert.

Auch morphologische Veränderungen der transplantierten Leber, die in keinem direkten Zusammenhang mit Abstoßungsreaktionen stehen, sollen aufgezeigt und beurteilt werden, wie z.B. die Entstehung von Infarkten, Abszessen und Fibrosierungen.

Für die Klärung der Todesursache nach Lebertransplantation trägt neben dem histologischen Befund der Leber die sofort oder innerhalb der sechs-Stunden-Grenze durchgeführte Sektion des Empfängertieres bei.

Durch einen statistischen Vergleich der Zeitdauer von genau definierten Operationsphasen soll untersucht werden, ob eine Gruppe von langzeitüberlebenden Schweinen signifikant kürzere definierte Operationsphasen hat, als zwei Gruppen von kurzzeitüberlebenden Schweinen, was auf die besondere Wichtigkeit dieser bestimmten Operationsphase hindeuten würde.

2. MATERIAL UND METHODIK DER EIGENEN EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN

2.1 Tiermaterial

Die für die Versuche verwendeten Schweine waren verschiedenen Geschlechts, hatten ein Alter von 8 - 10 Wochen und wogen zwischen 14 und 27 kg. Die Spender-tiere waren 1 - 1 1/2 kg leichter als die Empfänger-tiere. Alle Tiere waren von der Rasse "veredeltes deutsches Landschwein" und stammten aus einer Zucht, in der öfter Sauen fremder Stämme eingekreuzt werden und der Zuchteber jedes Jahr gewechselt wird. Die bei einem Versuch verwendeten Tiere waren in der Regel Wurfgeschwister. Mindestens 3 Tage vor dem Versuchstag befanden sich die Tiere in den Laborställen. In den letzten 24 Stunden vor der Operation blieben sie nüch-tern. Wasser durften sie nach Bedarf zu sich nehmen.

2.2 Narkose

Die Prämedikation bestand in einer halben Ampulle Atropin und einer halben Ampulle Atosil 30 Minuten vor Operationsbeginn. Die Narkose wurde mit 30 bis 35 mg Pentobarbital-Natrium (Nembutal^R) pro kg Körpergewicht eingeleitet und mit einer möglichst niedrigen Erhaltungsdosis aufrechterhalten. Nach Intubation wurde die kontrollierte Beatmung von einem Bennet-Respira-tor übernommen, der mit einem Luftsauerstoffgemisch bei einem Druck von 18 - 22 cm Wassersäule arbeitete. In halbstündigen Abständen führten wir Blutgaskontrollen durch, wonach entsprechend die Beatmung korrigiert wurde.

2.3 Operationstechnik

Spender-Operation

Nach einem Medianschnitt erfolgte die Präparation der Lebergefäße. Der Ductus choledochus wurde nahe des Duodenum durchtrennt. Die Arteria hepatica präparierten wir bis zum Truncus coeliacus, die Vena porta bis zur Einmündung der Vena mesenterica superior. Die infrahepatische Vena cava inferior wurde bis zur Einmündung der rechten Vena renalis freigelegt. Schließlich erfolgte die Mobilisation der suprahepatischen Vena cava inferior.

Darauf wurde die Leber allein über die Pfortader mit kalter Ringerlactatlösung perfundiert. Gleichzeitig nahmen wir 1 - 1 1/2 l Blut mit einer Blutentnahmeflasche aus der Aorta abdominalis, um das Blut bei Bedarf dem Empfänger zu infundieren.

Empfänger-Operation

Zum Zwecke von Blutentnahmen und Injektionen führten wir einen Venenkatheter von der rechten Vena jugularis aus in die Vena cava superior ein. Eine Venotomie der linken Vena jugularis wurde bereits für den Shunt vorbereitet, der während der anhepatischen Phase angelegt wurde. Er diente zur Dekompression des intestinalen Gefäßbettes und verlief vom distalen Portaanteil zur Vena jugularis.

Nach medianer Laparotomie führten wir die Präparation der Leber in gleicher Weise durch, wie oben bei dem Spendertier beschrieben, allerdings wurden jetzt die Gefäßstümpfe wesentlich kürzer gelassen. Zusätzlich

erfolgte die Vagotomie mit Pyloroplastik, da nach DENT (19) sonst bei 80 % der Empfängerschweine später Ulcera und gastrointestinale Blutungen auftreten. Während der anhepatischen Phase kam ein portojugularer Shunt als Dekompressionsdrainage des intestinalen Gefäßbettes zur Anwendung.

Die Implantation der neuen Leber erfolgte nach der von STARZL (79) und CALNE (13) angegebenen Methode. Alle Anastomosen wurden fortlaufend End zu End genäht. Zuerst die suprahepatische Vena cava, dann die Pfortader. Nach Abklemmung der infrahepatischen Vena cava und Beseitigung der Klemmen an der suprahepatischen Vena cava und Vena porta wurde das Transplantat wieder durchblutet, und damit die Leberischämiezeit beendet. Anschließend erfolgte die Naht der infrahepatischen Vena cava, der Arterie und zuletzt des Choledochus als Choledoch-Choledochostomie. Nach sorgfältiger Blutstillung wurde der Medianschnitt wieder vernäht.

2.4 Konservierungsverfahren

Um eine möglichst gute Konservierung des Organs zu erreichen, ist es notwendig, die Spenderleber so schnell wie möglich zu unterkühlen (52). Sofort nach der Präparation der Lebergefäße wurde die zu transplantierende Leber durch Schwerkraftperfusion von 15 cm Wassersäule über die Pfortader mit 4°C kalter Ringerlactatlösung (79, 13, 54) durchspült. Ungefähr 250 ml Perfusionslösung verwendeten wir auf 100 gr Lebergewebe. Zur Verhinderung eines "outflow bloc" (72), bei dem das Organ durch eine Stauung in den sublobulären Venen stark anschwillt und irreversibel geschädigt werden kann, setzten wir der Lösung auf 500 ml 500 IE Heparin als Antikoagulans und 200 mg Procain als Spasmolytikum zu. Anschließend erfolgte die Lagerung der Leber bei 4°C in einem Kühlschrank bis zur Implantation in das Empfängertier.

2.5 Therapie, sowie intra- und postoperative Überwachung

Das Spendertier erhielt während der Operation eine Tropfinfusion von 500 ml 5%-iger Glucoselösung, der 10 ml Inzellon zugesetzt waren. Dem Empfängertier wurden während der Operation 500 ml Makrodex 6%-ig mit Zusatz von 2.000 IE Heparin infundiert. Während der anhepatischen Phase gaben wir 250 ml 8,4%-iges Natriumbikarbonat und 500 ml Blut.

Der Therapieplan vom Ende der anhepatischen Phase an bis zum 2. postoperativen Tag enthielt stündlich 5 g Glucoselösung und 10 ml Inzellon, 2-stündlich 1 Ampulle Epsilon-Aminocapronsäure, 4-stündlich 1 Ampulle Ca Gluconat, über 12 Stunden 500 ml Rocmaline Infusion in der 20 Mega Penicillin enthalten waren.

Die Immunsuppressive Therapie während der ersten postoperativen Woche mit Prednisolon (Solu-Decortin H^R) erfolgte bei den einzelnen Versuchen unterschiedlich und richtete sich nach dem klinischen Bild der operierten Schweine. Vier Tiere blieben unbehandelt, da bei ihnen ein unverändertes Wohlbefinden zu beobachten war, die restlichen 16 Schweine erhielten wenigstens 2 x 50 mg im Höchstfall 10 x 50 mg Prednisolon.

In halbstündigen Abständen erfolgten während der Operation und bis zu sechs Stunden postoperativ Blutentnahmen zur sofortigen Blutgasanalyse. Weiterhin wurden zu gleichbleibenden definierten Zeitpunkten Blutentnahmen zur späteren Bestimmung blutchemischer Werte durchgeführt. Zu Op-Beginn, am Ende der anhepatischen Phase, zu Op-Ende und 10 Stunden nach Op-Ende. Dann erfolgten tägliche Blutentnahmen bis zum 10. postoperativen Tag.

2.6 Herstellung der histologischen Präparate

Innerhalb der 6-Stundengrenze nach dem Tod eines der Empfängertiere wurde der Kadaver seziiert. Für die histologische Untersuchung entnahmen wir 4 Gewebewürfel von je ca. 8 cm^3 aus der transplantierten Leber; einen peripheren und einen zentralen aus jedem Lappen. Anschließend wurden die Leberwürfel in einem halben Liter 4%-iger Formalinlösung fixiert. Nach der Fixierung wurden die Organwürfel in Paraffin eingebettet, um darauf mit dem Mikrotom auf 3μ geschnitten zu werden.

Wir färbten die Schnitte in üblicher Weise nach 6 verschiedenen Methoden. Als Übersichtsfärbung wurde eine HE-Färbung angefertigt. Zur besonderen Darstellung des Bindegewebes verwendeten wir die Azanfärbung, zusätzlich die Trichromfärbung nach Masson-Goldner. Im Gewebe lagernde Fe^{+++} Ionen versuchten wir durch die Eisenreaktion mit Berliner Blau nachzuweisen. Mit der PAS Reaktion sollte der Gehalt der Leber an Glycogen beurteilt werden. Zur Darstellung des Gitterfasergewebes verwendeten wir das Versilberungsverfahren nach Gordon-Sweet (69).

Beurteilung der histologischen Präparate

Die Beurteilung der histologischen Präparate erfolgte mit dem Photomikroskop der Firma Zeiss GE 40-433 - d
Filmmaterial: Agfa Isopan IFF 13

Bild Nr. 1 und 2 zeigen eine normale Schweineleber in HE und Azanfärbung. Die Läppchen haben einen regelmäßigen Aufbau mit durchgehenden Leberzellbalken, normal weiten Sinusoiden und Dissé'schen Räumen. Die bindegewebigen inter acinären Septen sind strichförmig zart

und die portalen Felder schmal. Die Parenchym-Bindegewebsgrenze ist scharf abgesetzt.

Bild Nr. 3 zeigt eine Schweineleber bei Ascarisbefall. Eine der häufigsten Erkrankungen bei Schweinen ist die Ascariasisinfektion. Die Larven des Wurms können über den Portalkreislauf in das Leberparenchym gelangen und führen zu ausgeprägten fibrotischen Veränderungen der Leber (84). Diese unterscheiden sich aber deutlich von der Bindegewebsvermehrung, die im Rahmen einer chronischen Abstoßung zu erwarten ist und über die später noch berichtet wird. Bei Ascariasisbefall der Leber tritt eine erhebliche Vermehrung des interlobulären Bindegewebes vor allem an den portalen Feldern auf. Diese wird verursacht durch eine massive Infiltration von eosinophilen Leukozyten und vereinzelt lymphoiden Zellen, die massenhaft vornehmlich an der Parenchym-Bindegewebsgrenze zu finden sind.

2.7 Bestimmung der blutchemischen Werte

Blutgase:

Für die Analysen wurde die von der Firma Radiometer-Kopenhagen hergestellte Astrop-Mikroausrüstung Typ AME 1 benutzt.

Plasmakalium:

Die Bestimmung wurde flammenphotometrisch mit dem Photometer Eppendorf der Firma Netheler und Hinz durchgeführt. Das Gerät wurde mit einer Standardlösung der Firma Eppendorf geeicht, wobei mit Aqua bidest. der Nullpunkt eingestellt wurde. Das zu untersuchende Plasma wurde in einer Verdünnung von 1 : 20

in die nicht leuchtende Flamme zerstäubt. Die Kaliumkonzentration konnte dann bei Verwendung eines Filters von 767 nm. direkt am Gerät abgelesen werden.

GOT :

GOT katalysiert die Umwandlung von L-Aspartat mit Ketoglutarat in Oxalacetat und L-Glutamat. In einer 2. Reaktion wird das Oxalacetat mit NADH und Malatdehydrogenase vollständig in L-Malat übergeführt. Aus der bei 366 nm gemessenen Extinktionsabnahme läßt sich die Konzentration der GOT berechnen. (Testkombination 15971 der Firma Boehringer Mannheim).

GPT :

Aus L-Alanin und -Ketoglutarat entsteht in Abhängigkeit der GPT-Konzentration Pyruvat, das dann mit NADH bei Anwesenheit von LDH in L-Laktat umgesetzt wird. Die Änderung der Extinktion bei 366 nm ist ein Maß für die Aktivität der GPT (Testkombination Nr. 15978 der Firma Boehringer Mannheim).

LDH :

Aus dem Verbrauch von NADH wird bei der Reaktion Pyruvat + NADH Laktat + NAD auf die Enzymaktivität geschlossen. Die Messung erfolgt bei 366 nm (Testkombination 15977 der Firma Boehringer Mannheim).

Bilirubin :

Bilirubin reagiert mit Sulfanilsäure zu einem roten Azofarbstoff, der durch FEHLING-II-Lösung in blaues Natriumsalz übergeführt wird. Aus der Extinktionsände-

ung gemessen bei 578 nm gegen einen Leerwert läßt sich die Bilirubinkonzentration berechnen (Testkombination Nr. 15944 der Firma Boehringer Mannheim).

Alkalische Phosphatase :

Durch hydrolytische Spaltung von Natrium-p-nitrophenylphosphat in Nitrophenol und Phosphorsäure durch die alkalische Phosphatase läßt sich aus der freigesetzten Menge Nitrophenol die alkalische Phosphatase berechnen (5). Die Messung erfolgt lichtoptisch bei 400 - 420 nm. (Testkombination Nr. 15987 der Firma Boehringer Mannheim).

Die biochemischen Normalwerte bei Schweinen sind:

K:	3,8 mVal/l	0,3
Bilirubin:	0,3 mg %	0,27
GOT:	38 m U/l	17
GPT:	14 m U/l	8
LDH:	1100 m U/l	808
AP:	63 m U/l	24
	Mittelwert	Stand. Abweichung

Die Werte sind ermittelt bei Transplantationsversuchen an 60 normalen Schweinen.

2.8 Statistische Berechnungen

Die folgenden statistischen Berechnungen wurden mit dankenswerter Unterstützung der Marburger Zentralen Rechenanlage (ZRA) durchgeführt. Insbesondere Herrn Dr. Zöfel ist an dieser Stelle für die freundliche Hilfe zu danken.

Zum Vergleich der Mittelwerte zweier Stichproben miteinander dient der t-Test nach STUDENT.

Nach der Formel

$$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{s_1^2 \cdot (n_1 - 1) + s_2^2 \cdot (n_2 - 1) \cdot \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

wird die Prüfgröße t berechnet, wobei x_1, x_2 die Mittelwerte, s_1, s_2 die Streuungen und n_1, n_2 die Umfänge der Stichproben sind.

Zu dieser Prüfgröße t und den beiden Stichprobenumfängen $n_1 + n_2$ läßt sich die Irrtumswahrscheinlichkeit α dafür bestimmen, daß die beiden betrachteten Mittelwerte sich signifikant unterscheiden. Ist α 5 %, so ist die Irrtumswahrscheinlichkeit sehr gering und der gegebene Unterschied zwischen den zwei betrachteten Mittelwerten gilt als signifikant. Liegt α zwischen 5 % und 10 % so wird der gegebene Unterschied zwischen den zwei betrachteten Mittelwerten als Tendenz bezeichnet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Funktionelle Ergebnisse

3.1.1 Gruppeneinteilung und Überlebenszeiten -----

Für die hier vorliegende Arbeit wurden 27 Transplantationsversuche ausgewählt, bei denen die Empfängertiere sämtlich das Ende der Operation überlebten.

Wegen der zu erwartenden auffälligen Unterschiede der histologischen Befunde in Abhängigkeit von der Überlebenszeit der Tiere unterteilten wir die Gesamtzahl der Versuche in 3 Gruppen.

Gruppe I umfaßt 7 Versuche, bei denen die Empfängertiere innerhalb 24 Stunden nach Operationsende starben.

Zur Gruppe II gehören 10 Versuche, wobei die Tiere bis zu einer Woche überlebten.

Gruppe III beinhaltet 10 Versuche, bei denen die Schweine alle die erste postoperative Woche überlebten. Davon lebten 3 Tiere länger als 100 Tage nach Transplantation. Die längste Überlebenszeit betrug 195 Tage.

Tabelle 1 Überlebenszeiten der Gruppen I, II, III

<u>Gruppe I</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Überlebenszeit</u>
	66	3 Min.
	64	17 Min.
	63	1 Std. 5 Min.
	55	2 Std. 12 Min.
	58	2 Std. 8 Min.
	74	4 Std.
	65	6 Std.

<u>Gruppe II</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Überlebenszeit</u>
	37	1 Tag 9 Std.
	57	2 Tage
	77	3 Tage 4 Std.
	75	3 Tage 1 Std.
	49	4 Tage
	40	5 Tage
	68	6 Tage
	47	6 Tage
	44	7 Tage
	81	7 Tage

<u>Gruppe III</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Überlebenszeit</u>
	60	10 Tage
	84	10 Tage
	78	13 Tage
	59	20 Tage
	56	37 Tage
	82	39 Tage
	52	47 Tage
	69	105 Tage
	79	187 Tage
	76	195 Tage

3.1.2 Operationszeiten

Die Operationsdauer wird gemessen vom Laparotomie-schnitt bis zur Beendigung der Bauchnaht.

Tabelle 2 Operationszeiten der Gruppen I, II, III

<u>Gruppe I</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Operationszeit</u>
	66	3 Std. 16 Min.
	64	3 Std. 33 Min.
	63	3 Std. 31 Min.
	55	3 Std. 20 Min.
	58	2 Std. 45 Min.
	74	4 Std. 5 Min.
	65	3 Std. 25 Min.
<u>Gruppe II</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Operationszeit</u>
	37	4 Std.
	57	3 Std. 5 Min.
	77	3 Std.
	75	3 Std. 27 Min.
	49	4 Std.
	40	3 Std. 52 Min.
	68	2 Std. 45 Min.
	47	3 Std. 30 Min.
	44	3 Std. 30 Min.
	81	3 Std.
<u>Gruppe III</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Operationszeit</u>
	60	3 Std. 30 Min.
	84	3 Std. 7 Min.
	78	2 Std. 55 Min.
	59	4 Std. 26 Min.
	56	3 Std. 5 Min.
	82	2 Std. 33 Min.
	52	3 Std.
	69	2 Std. 53 Min.
	79	2 Std. 32 Min.
	76	3 Std. 30 Min.

Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung in den einzelnen Gruppen

Gruppe I	205 Min.	$\pm$	23,8
Gruppe II	202 Min.	$\pm$	26,5
Gruppe III	189 Min.	$\pm$	33,3

Vergleich der Gruppen untereinander mittels des t-Test

Gruppe I	mit II	T = 0,1913	α = 85,1
Gruppe I	mit III	T = 1,0781	α = 29,8
Gruppe II	mit III	T = 1,0334	α = 31,4

Beim Vergleich der Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Mittelwerte der Operationsdauer.

3.1.3 Dauer der anhepatischen Phasen

Als anhepatische Phase bezeichnen wir die Zeit während der das Empfängertier ohne funktionierende Leber war, also die Zeit vom Abklemmen der Portalgefäße bis zur Revaskularisation der neuen Leber durch die Vena porta.

(Tabelle 3 : s.Seite 34)

Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichung in den einzelnen Gruppen

Gruppe I	33 Min.	$\pm$	2,3
Gruppe II	32,1 Min.	$\pm$	6,0
Gruppe III	27,8 Min.	$\pm$	3,8

Vergleich der Gruppen untereinander mittels des t-Test

Gruppe I	mit II	T = 0,3403	α = 73,8
Gruppe I	mit III	T = 3,1567	α = 0,7
Gruppe II	mit III	T = 1,9564	α = 6,5

Tabelle 3 Dauer der anhepatischen Phasen in
Gruppe I, II, III

<u>Gruppe I</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>anhepatische Phase</u>
	66	32 Min.
	64	30 Min.
	63	32 Min.
	55	35 Min.
	58	33 Min.
	74	32 Min.
	65	37 Min.

<u>Gruppe II</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>anhepatische Phase</u>
	37	46 Min.
	57	32 Min.
	77	29 Min.
	75	25 Min.
	49	30 Min.
	40	38 Min.
	68	32 Min.
	47	31 Min.
	44	36 Min.
	81	25 Min.

<u>Gruppe III</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>anhepatische Phase</u>
	60	32 Min.
	84	26 Min.
	78	21 Min.
	59	34 Min.
	56	30 Min.
	82	29 Min.
	52	30 Min.
	69	25 Min.
	79	26 Min.
	76	25 Min.

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Mittelwerte von Dauer der anhepatischen Phase bei Gruppe I mit III. Eine Tendenz ist gegeben beim Vergleich der Gruppe II mit III.

3.1.4 Ischämiezeiten -----

Die Ischämiezeit ist definiert als der Zeitraum von Beginn der Perfusion des zu transplantierenden Organs bis zur Beendigung der Porta Anastomose und Freigabe der Wiederdurchströmung der Leber.

(Tabelle 4 : s. Seite 36)

Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung
in den einzelnen Gruppen

Gruppe I	67,4 Min.	±	10,5
Gruppe II	77,6 Min.	±	16,3
Gruppe III	59,2 Min.	±	8,3

Vergleich der Gruppen untereinander mittels des t-Test

Gruppe I	mit II	T = 1,4621	α = 16,3
Gruppe I	mit III	T = 1,7996	α = 9,2
Gruppe II	mit III	T = 3,2055	α = 0,5

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Mittelwerte von Dauer der Ischämiezeit bei Gruppe II mit III. Eine Tendenz ist gegeben beim Vergleich der Gruppen I mit III.

3.1.5 Perfusionsdauern -----

Die Zeit von Eröffnung des Perfusionskatheters bis zum beendeten Durchfluß der Perfusionslösung wird als Perfusionszeit bezeichnet.

(Tabelle 5 : s. Seite 37)

Tabelle 4 Ischämiezeiten in Gruppe I, II, III

<u>Gruppe I</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Ischämiezeit</u>
	66	1 Std. 14 Min.
	64	1 Std. 12 Min.
	63	1 Std. 12 Min.
	55	1 Std. 8 Min.
	58	48 Min.
	74	59 Min.
	65	1 Std. 19 Min.

<u>Gruppe II</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Ischämiezeit</u>
	37	1 Std. 35 Min.
	57	1 Std. 47 Min.
	77	1 Std. 9 Min.
	75	1 Std. 9 Min.
	49	1 Std. 13 Min.
	40	1 Std. 25 Min.
	68	55 Min.
	47	1 Std. 20 Min.
	44	1 Std. 35 Min.
	81	59 Min.

<u>Gruppe III</u>	<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Ischämiezeit</u>
	60	50 Min.
	84	7 Min.
	78	1 Std. 5 Min.
	59	1 Std. 15 Min.
	56	47 Min.
	82	1 Std. 3 Min.
	52	52 Min.
	69	1 Std.
	79	58 Min.
	76	1 Std. 5 Min.

Tabelle 5

Perfusionszeiten in Gruppe I, II, III

Gruppe I

<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Perfusionszeit</u>
66	15 Min.
64	18 Min.
63	19 Min.
55	17 Min.
58	15 Min.
74	21 Min.
65	18 Min.

Gruppe II

<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Perfusionszeit</u>
37	19 Min.
57	19 Min.
77	18 Min.
75	11 Min.
49	13 Min.
40	17 Min.
68	21 Min.
47	18 Min.
44	16 Min.
81	15 Min.

Gruppe III

<u>Versuchs-Nr.</u>	<u>Perfusionszeit</u>
60	17 Min.
84	15 Min.
78	15 Min.
59	21 Min.
56	15 Min.
82	15 Min.
52	20 Min.
69	22 Min.
79	10 Min.
76	16 Min.

Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung in den einzelnen Gruppen

Gruppe I	17,5 Min.	$\pm$	2,1
Gruppe II	16,5 Min.	$\pm$	2,9
Gruppe III	16,6 Min.	$\pm$	3,5

Vergleich der Gruppen untereinander mittelst t-Test

Gruppe I	mit II	T = 0,8005	α = 43,5
Gruppe I	mit III	T = 0,6404	α = 53,2
Gruppe II	mit III	T = 0,0386	α = 97,0

Bei Vergleich der Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Mittelwerte der Perfusionsdauer.

3.1.6 Biochemische Veränderungen während der Operation

----- und in der Frühphase nach Transplantation -----

Während der Operation beobachteten wir bei allen Versuchen eine ausgeprägte Neigung zur Azidose, die zunächst respiratorisch, mit Beginn des anhepatischen Zustandes auch metabolisch bedingt war. Zur Korrektur der anhaltenden Azidose infundierten wir Na-Bikarbonat 8,4 %, wobei sich die Dosierung nach dem Basenüberschuß richtete (58, 2). Bei den Schweinen der Gruppe I gelang die Korrektur nicht, was auf eine mangelnde Konservierung zurückzuführen ist (5). Die Tiere der Gruppe II und III sprachen gut auf die Therapie an und entwickelten 6 Std. postoperativ eine Alkalose, die für ein funktionstüchtiges Organ spricht (58, 5).

Zur Erfassung und Beurteilung eines Parenchymschadens eignet sich besonders die Messung von zellgebundenen Enzymen. Es fanden sich mäßige bis starke Erhöhungen

von SGOT, SGPT, LDH während der Operation und der frühen postoperativen Phase. Bis zum 3. postoperativen Tag hatten sich die Werte in der Regel wieder normalisiert, um dann zwischen 6. - 10. Tag erneut anzusteigen (58).

Die Bilirubinwerte stiegen unter der Operation langsam an und erfuhren um den 6. Tag eine starke Erhöhung (60). Bei der alkalischen Phosphatase fanden wir während der Operation und in der postoperativen Phase einen kontinuierlichen Anstieg (58, 12) mit einer weiteren Erhöhung um den 6. Tag.

Zusammenfassend stellten wir fest, daß in der Gruppe III der Anstieg der Enzyme am geringsten war und die Normalisierungstendenz ausgeprägter war als in den anderen Gruppen.

3.1.7 Todesursachen -----

5 Tiere der Gruppe I starben am Herz-Kreislauf-Versagen, je eines an einer Luftembolie und einer Porta-Thrombose.

In Gruppe II erlagen je 2 Tiere einem Ileus, einem blutenden Magenulcus und einer Luftembolie. In je einem Fall war Herzversagen, Lungenembolie, akute Abstoßung und Thrombose der Arteria hepatica die Todesursache.

4 Schweine aus Gruppe III starben an einem Ileus. Bei den anderen Tieren wurde jeweils ein Choledochusverschluß, eine Pneumonie, eine chronisch ulceröse Endokarditis und eine Porta-Thrombose bei der Sektion gefunden. Ein Tier verendete im Coma hepaticum bei starker Infarzierung und Cholestase der Leber und eines intraoperativ beim Legen eines Cava-Katheters.

3.2 Histologische Ergebnisse

3.2.1 Gruppe I -----

Zur Gruppe I gehören 7 Transplantationsversuche, bei denen die Empfängertiere bereits am Tage der Operation starben.

Tabelle 6 Versuche der Gruppe I

Vers.-Nr.	Todesursache	Überlebenszeit
TV 66	Herzversagen	3 Min.
TV 64	Pfortaderthrombose	17 Min.
TV 63	Herzversagen	1 Std. 5 Min.
TV 55	Herzversagen	2 Std. 12 Min.
TV 58	Herzversagen	2 Std. 8 Min.
TV 74	Herzversagen	4 Std.
TV 65	Luftembolie	6 Std.

Im Vordergrund der histologischen Veränderungen stehen Zirkulationsstörungen, die mit Ausnahme von TV 65 in allen Lebern dieser Gruppe anzutreffen sind. Im Sinne einer akuten Stauung findet sich eine Hyperämie der Leberläppchen: die Sinusoide sind vorwiegend azinozentral stark erweitert, oft auch bis zur Läppchenperipherie hin, und sind dicht mit Erythrozyten angefüllt. In den erweiterten Portal- und Zentralvenen befinden sich gelegentlich sogenannte "Globules", die als Schockäquivalente anzusehen sind.

Die Leber von TV 55 zeigt neben diesen Veränderungen zentroazinäre Blutungsherde, in denen sich häufig dissoziierte Hepatozyten befinden. Weiterhin kann man ein Sludging-Phänomen in den Sinusoiden beobachten. Vorwie-

gend azinoperipher erweiterte Sinusoide angefüllt mit Erythrozyten fallen in der Leber des Tieres auf, bei dem eine Pfortaderthrombose gefunden wurde (TV 64).

Auch die Veränderungen der Hepatozyten sind in allen Lebern dieser Gruppe ziemlich einheitlich. Nahezu sämtliche Leberzellen enthalten Vakuolen, die wahrscheinlich hypoxisch bedingt sind. Dagegen zeigen sich ballonisierte Leberzellen und einige eosinophile Einzelzellnekrosen mit pyknotischen Kernen vorwiegend in Nähe der Zentralvene. In der Leber von TV 74 finden sich relativ wenige Leberzellvakuolen, dafür eine deutliche Schwellung aller Leberzellen mit häufigen zentroacinären dissoziierten Einzelzellnekrosen.

Bei 3 Lebern ist eine leichte Lymphostase zu beobachten (TV 58, 74, 64). In den großen Bindegewebssepten, vor allem neben den großen interlobulären Gefäßästen kommen entfaltete Lymphgefäße mit blaß eosinophil anfärbbarem Eiweißmaterial vor. Das Bindegewebe der portalen Felder und perilobulären Septen ist leicht ödematös aufgelockert und verbreitert. Die Disséschen Räume sind teilweise herdförmig mäßig bis stark erweitert. In den Sinusoiden erscheinen vermehrt Leukozyten. Eine Leukophagozytose der aktivierten Sternzellen ist gelegentlich zu beobachten.

3.2.2 Gruppe II -----

Die Gruppe II bezieht sich auf 10 Transplantationen, bei denen die Empfängertiere bis zu 7 Tagen überlebten.

Tabelle 7 Versuche der Gruppe II

Vers. Nr.	Todesursache	Überlebenszeit
37	Herzversagen	1 Tag 9 Std.
57	Ileus	2 Tage
77	Luftembolie	3 Tage 4 Std.
75	Luftembolie	3 Tage 1 Std.
49	Lungenembolie	4 Tage
40	Akute Abstoßung	5 Tage
68	Ileus	6 Tage
47	Thrombose der Art. hepatica	6 Tage
44	blutendes Magenulcus	7 Tage
81	blutendes Magenulcus	7 Tage

In allen histologischen Präparaten sind Infiltrationen von Rundzellen festzustellen, bei denen es sich um Lymphozyten, Plasmazellen, eosinophile Granulozyten sowie um großkernige Zellelemente mit basophilen Cytoplasma handelt, die wir in Übereinstimmung mit den Autoren HUNT (41) und PORTER (66) als Immunozyten bezeichnen wollen. Bereits am 1. postoperativen Tag sind in der Leber von TV 37 die Portalfelder und bindegewebigen Septen schütter mit Rundzellen infiltriert, teilweise auch herdförmig (Abbildung 4). In den Sinusoiden fallen vermehrt polymorphkernige Leukozyten auf, manchmal jedoch auch Rundzellen.

Am 2. postoperativen Tag (TV 57) sind die Infiltrate herdförmig im Bindegewebe gelegen, in den Sinusoiden befinden sich mäßig viele Rundzellen (Abbildung 5). Darüber hinaus sieht man bei TV 77 auch herdförmige Ansammlungen der Infiltratzellen innerhalb der Azini. In diesen Bereichen ist die Parenchymstruktur aufgelockert und rarefiziert.

Ausgeprägte zelluläre Abstoßungen sind nach 4 und 5 Tagen in den Lebern von TV 49 und 40 (Abbildung 6) zu beobachten: Die Portalfelder und interazinären Septen sind

dicht mit Rundzellen durchsetzt. Öfter sieht man sie auch an den Gefäßendothelien haften. Bei TV 49 greifen die rundzelligen Infiltrate stellenweise auf das Parenchym über. In diesen Bezirken finden sich zahlreiche nekrotische Hepatozyten, von eosinophilen Einzelzellnekrosen bis zur Ausbildung von Councilman Körperchen. Auch intraazinär sind herdförmige Ansammlungen von Rundzellen, in deren Umgebung die Leberzellen nekrotisch sind.

Neben der dichten Infiltration fällt bei TV 40 noch eine starke Verbreiterung der portalen Felder und bindegewebigen Septen auf. An vielen Stellen greifen die Infiltratzellen auf die Azinusperipherie über nach Art von Mottenfraßnekrosen (Abbildung 7). Auch in der Nähe der Zentralvene und in den intermediären Gebieten sind kleinere und größere herdförmige Infiltratansammlungen anzutreffen.

Nur mäßig stark ausgeprägte zelluläre Abstoßungsreaktionen zeigen sich in den Lebern von TV 47, 44, 81. Hier sieht man nur gelegentlich ein Übergreifen der Infiltratzellen auf die Azini und vereinzelte Rundzellen in den Sinusoiden. Bei TV 81 bemerkt man ferner eine leichte Bindegewebsvermehrung. Die geringsten Zeichen einer Abstoßungsreaktion enthalten die Lebern von TV 75 und 68. Im Bindegewebe sind nur vereinzelt Rundzellen zu sehen, allerdings bei TV 68 relativ häufig in den Sinusoidlichtungen.

Außer den bereits beschriebenen Parenchymschäden in Nähe der Infiltratansammlungen finden sich noch andere Schädigungen der Leberzellen. Die vorwiegend azinozentral gelegenen, offenbar hypoxisch, zirkulatorisch bedingten Veränderungen reichen von der Vakuolisierung des Cytoplasmas (TV 37, 57, 77) bis zu zentralen Gruppennekrosen (TV 57, 77, 68, 47, 44, 81) und sogar Massennekrosen im Bereich subkapsulärer Blutungen (TV 75) (Abbildung 8).

Die nekrotischen Hepatozyten zeigen ein hormogenisiertes Cytoplasma und Kernzerfall bzw. Pyknose, mit Ausnahme von 2 Lebern ohne jegliche entzündliche Reaktion. Teilweise abgeräumt sind diese Nekroseherde, die gelegentlich auch von Rundzellen umgeben sind, in der Leber von TV 77. Eine leukozytäre Infiltration der zentralen Nekroseherde ist bei TV 47 auffallend.

Vorwiegend azinoperiphere Gruppennekrosen, die teilweise hämorrhagisch sind, sieht man in der Leber von TV 47. Die Hepatozyten des restlichen Parenchyms sind häufig ballonisiert, geschwollen oder von hypoxischen Vakuolen durchsetzt. Bei der Sektion fand sich eine Thrombosierung der Arteria hepatica.

Eine weitere Veränderung des Parenchyms fällt in der Leber von TV 68 auf (Abbildung 9). In der Azinusperipherie sind die Leberzellen auffallend hell und enthalten nicht selten zwei Kerne, so daß hier der Eindruck einer Regenerationszone entsteht.

Morphologische Veränderungen am Lymphsystem der transplantierten Lebern sind vor allem bei TV 77 augenscheinlich (Abbildung 10). Die Disséschen Räume stellen sich erheblich erweitert dar, mit teilweise zerfallenen Endothelien und sind von einem feinkörnigen, leicht eosinophilen Material ausgefüllt. Ähnliches Material findet man auch in erweiterten Lymphgefäßen der portalen Felder und bindegewebigen Septen. Das Mesenchym erscheint ödematös aufgelockert. Die Sternzellen sind überall deutlich aktiv. Es liegt eine ausgeprägte Lymphostase vor. Eine mäßige Lymphostase wird in den Lebern von TV 68 und 47 beobachtet. Hier sieht man lediglich erweiterte Lymphgefäße.

Als Ausdruck einer Cholestase sieht man in den Präparaten von TV 47 häufig ektatische Gallekanälchen und Schaltstücke in der Läppchenperipherie. (Abbildung 11). Bei der Sektion des Empfängertieres fand sich der Choledochus gestaut. Seltener sind die ektatischen Gallengänge in der Leber von TV 44 anzutreffen. In den großen portal gelegenen Gallengängen der Leber TV 77 sind subnucleäre Vakuolen der Gallengangsepithelien zu beobachten, was für eine leichte bedeutungslose Schädigung der Zellen gehalten wird.

In drei der Lebern können Infarkte festgestellt werden. Die Leber von TV 75 enthält multiple anämische Infarkte. Ebenso zeigt die Leber von TV 81 multiple anämische und hämorrhagische Infarkte, wobei die anämischen häufig gallig imbibierte sind (Abbildung 12). Bei TV 44 findet man herdförmige teilweise hämorrhagisch durchsetzte Parenchymnekrosen, die möglicherweise auf einen subtotalen Infarkt zurückzuführen sind. Bei der Sektion der Tiere aus diesen Versuchen waren sowohl die Arteria hepatica als auch die Vena porta ohne Thrombosierung. Auch in den histologischen Präparaten konnten keine Gefäßobliterationen festgestellt werden.

3.2.3 G r u p p e III -----

Die Gruppe III besteht aus 10 Transplantationsversuchen, bei denen die Empfängertiere zwischen 7 und 195 Tagen überlebten.

Tabelle 8 Versuche der Gruppe III

Vers.-Nr.	Todesursache	Überlebenszeit
TV 60	Choledochusverschluß	10 Tage
TV 84	Ileus, Darmperforation	10 Tage
TV 78	Ileus, Darmperforation	13 Tage
TV 59	intraoperativ beim Legen eines Cava-Katheters	20 Tage
TV 56	Pneumonie	37 Tage
TV 82	chron. ulceröse Endocarditis	39 Tage
TV 52	Pfortaderthrombose	47 Tage
TV 69	starke Infarzierung und Cholestase der Leber	105 Tage
TV 79	Ileus, Darmperforation	187 Tage
TV 76	Ileus, Darmperforation	195 Tage

Während in den Präparaten der Gruppe II die rundzellige Infiltration öfter im wesentlichen das histologische Bild bestimmt hat, so trifft dies bei keinem der Präparate der Gruppe III zu. Lediglich in den portalen Feldern und bindegewebigen Septen liegen schütterere Infiltrate, die nur selten herdförmig angeordnet sind. (Abbildung 13). In den Sinusoidlichtungen und im Parenchym sind nur vereinzelte Rundzellen zu finden. Selten sieht man Infiltratzellen an den Gefäßendothelien. In einer Leber (TV 60) ist überhaupt keine Rundzellinfiltration zu erkennen.

Auffällig dagegen ist in den Präparaten dieser Gruppe die Vermehrung des kollagenen Bindegewebes. Zu einer leichten Vermehrung der kollagenen Fasern in den portalen Feldern und interazinären Septen kommt es in 2 Lebern (TV 78, 59). Bei TV 59 ist zusätzlich noch eine leichte Fibrose um die Zentralvene festzustellen.

Ausgeprägte Fibrosen sind in 6 Lebern zu beschreiben (TV 56, 82, 52, 69, 79, 76). Die Wucherung des kollagenen Bindegewebes ist nur bei TV 82 auf die portalen Felder und bindegewebigen Septen beschränkt. Darüberhinaus lassen sich in den anderen Präparaten auch Einbrüche von Bindegewebe aus den Septen in die Azini hinein feststellen (Abbildung 14), die teilweise die Läppchen dissezieren. Manchmal reichen die fingerförmigen Bindegewebswucherungen, an deren Spitze öfter Ansammlungen von Rundzellen zu beobachten sind, bis zu den Azinuszentren. Stellenweise ist dann auch eine Fibrose um die Zentralvenen zu finden (Abbildung 15). Weiterhin fällt bei diesen Präparaten eine unscharfe Parenchym-Bindegewebsgrenze auf, so daß ab und zu kleinere Parenchyminseln in die bindegewebigen Septen mit-einbezogen werden, die manchmal durch ihr leuchtend eosinophiles Cytoplasma besonders ins Auge fallen. Darüberhinaus sind bei TV 69 herdförmige Fibrosen, offenbar als Folge von Gruppennekrosen zu sehen (Abbildung 16).

Die Schädigung der Hepatozyten ist in dieser Gruppe sehr unterschiedlich. Vorwiegend azinozentral gelegene Veränderungen weisen 5 Lebern auf, in Form von häufiger Vakuolisierung der Hepatozyten (TV 59, 79) und Nekroseherden, die teilweise bereits abgeräumt sind (TV 60, 78, 84). Zusätzlich sieht man als Ausdruck einer azinoperipheren Schädigung bei TV 78 öfter disseminierte eosinophile Einzelzellnekrosen und relativ viele dunkle Zellen im azinoperipheren Bereich. Häufig geschwollene Hepatozyten und eine portale Hyperämie findet sich in der Leber von TV 52, wo bei der Sektion eine Thrombose der Pfortader vorlag. Etwas atrophisch erscheinen die Leberzellen in den Präparaten von TV 56. Die auffälligsten Parenchymschäden sieht man in den Lebern von TV 69 (Tod nach 105 Tagen im Coma hepaticum),

TV 76 (Tod nach 195 Tagen durch Darmperforation) und TV 82 (Tod nach 39 Tagen durch ulceröse Endocarditis). Disseminierte größere und kleinere fokale Gruppennekrosen bei TV 76 und 69. Darüberhinaus bei TV 69 (Abbildung 17) multiple bereits demarkierte anämische Infarkte, die teilweise gallig imbibiert sind. Ein multifokaler Gitterfaserkollaps und eine herdförmige Fibrose können dabei nachgewiesen werden. Ausgedehnte zentroazinäre Nekrosen und Nekrobiosen bei einer ausgeprägten Blutstauung mit zentroazinären Hämorrhagien sind in der Leber von TV 82 zu sehen. Ein zentraler Gitterfaserkollaps ist nachweisbar. Weiterhin finden sich Zeichen einer Bakteriämie.

In 6 Lebern gibt es Zeichen einer Cholestase. Am stärksten ausgeprägt ist sie bei TV 60, 82, 69, wo sowohl canaliculär als auch ductal häufig Gallethromben anzutreffen sind. Bei TV 69 (Abbildung 17) und TV 82 geht sie mit größeren und kleineren Galleinfarkten einher. Hierbei handelt es sich um gallig imbibierte Gruppennekrosen. Eine canaliculäre Cholestase beobachtet man bei TV 56, 52, 76, wobei letztere mit einer chronischen Cholangitis vergesellschaftet ist. Außer bei TV 60 finden sich in den cholestatischen Lebern regelmäßig portale Pseudogallengänge. Weiterhin ist es in den Lebern von TV 56 und 82 zur Bildung von Abszessen gekommen. Bei der Sektion der Tiere war bei TV 60 ein obliterierte Choledochus festzustellen, offensichtlich durch eine Stenosierung im Anastomosenbereich.

Morphologische Veränderungen an den Gefäßen sind in 2 Lebern zu beobachten. In der Leber von TV 79 ist vorwiegend in den arteriellen Gefäßen eine Intima- und Mediahyperplasie zu erkennen (Abbildung 18). Stellenweise führen diese Veränderungen zu einer fast voll-

ständigen Obliteration der Lumina. Veränderungen an den Zentralvenen finden sich bei TV 76. Die Intima ist hier häufig verbreitert und in den Wänden ist eine deutliche Fibrose nachweisbar.

4. DISKUSSION

4.1 Akute Abstoßungsreaktion

4.1.1 Histologische Veränderungen der transplantierten Lebern -----

In den Lebern der Tiere, die innerhalb von 24 Stunden nach Operation starben, konnte kein Hinweis auf eine Abstoßungsreaktion festgestellt werden. Bei den Tieren, die am 1., 2. und 3. postoperativen Tag starben, ließen sich in den histologischen Bildern der Leber bereits eine beginnende akute Abstoßung nachweisen. Ausgeprägte akute Abstoßungen sah man in den Lebern von 2 Tieren, die am 4. und 5. Tag starben. Mäßig stark ausgeprägte Abstoßungsreaktionen wurden bei 3 Tieren beobachtet, die am 6. und 7. Tag starben. Zwei Lebern zeigten nur vereinzelt Rundzellinfiltrate. Die Empfänger-tiere starben nach 3 und 7 Tagen.

Die morphologischen Befunde bei akuten Abstoßungskrisen innerhalb der 1. Woche nach Transplantation der Schweineleber stellten sich bei unseren Versuchen folgendermaßen dar:

Im portalen und perilobulären Gewebe findet man die rundzelligen Infiltratansammlungen zuerst in der größten Zahl. Dies entspricht den Beobachtungen von HUNT (39), MIKAELOFF (52) und ÖHLERT (57). Die Invasion des transplantierten Organs mit immunkompetenten Zellen kann schon am ersten postoperativen Tage beginnen, wie es bei unserem Tiermaterial im Versuch 37 beschrieben wurde. Schütterere Rundzellinfiltrate waren bereits in den portalen Feldern zu sehen und nicht selten sah man sie an den Endothelien der portalen Gefäße haften.

Bei der ausgeprägten akuten Abstoßung, wie wir sie nach 4 und 5 Tagen feststellten, wird das kollagene Bindegewebe dicht mit Infiltratzellen durchsetzt, die an mehreren Stellen beginnen in keilförmigen Ansammlungen in die Azinusperipherie einzudringen. Knäuel-förmige Ansammlungen dieser Zellen findet man auch in der Nähe der Zentralvenen und den intermediären Sinusoiden, wo sie nach den uns vorliegenden Präparaten nur bei einer massiven Überflutung mit Immunzellen in herdförmigen Ansammlungen beobachtet werden können.

Die in der Nähe der Infiltratansammlungen auftretenden Nekrosen der Leberzellen, teilweise nach Art von Mottenfraßnekrosen, sind nach WEBER (89) cytotoxisch bedingt. Er weist darauf hin, daß schon während der ersten 10 Tage nach Transplantation viele Infiltratzellen IgG und IgM enthalten. HERMANN (36) hält es für wahrscheinlich, daß Lymphozyten mit Hilfe ihrer proteolytischen Enzymsysteme Transplantatgewebe auflösen können.

MIKAELOFF u. CALNE (52) bewiesen, daß speziell Schweine eine Lebertransplantation auch ohne immunsuppressive Behandlung lange überleben können, ohne nennenswerte Abstoßungsreaktionen zu zeigen. In ihrer Serie von 26 Tieren, die bis zu 9 Monate die Transplantation überlebten, wurde nicht eine einzige schwere Abstoßungskrise histologisch festgestellt. Es zeigte sich lediglich eine leichte Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen im portalen und interlobulären Bindegewebe. In den Sinusoiden und den Zentralvenen waren ähnliche Zellen nicht zu sehen. Auch PORTER (65) berichtet von nur gering ausgeprägten zellulären Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation bei Schweinen aus verschiedenen Zuchten. Dagegen konnte die Gruppe von GARNIER (27)

nach Lebertransplantation beim Schwein eine massive Infiltration der Leber mit unzähligen mononuclearen Zellen, meist Lymphozyten beobachten. HELL (35) berichtet über eine dichte portale Zellinfiltration bereits 48 Stunden nach Lebertransplantation beim Schwein.

In den histologischen Präparaten unserer Versuchsserie II, in der die Empfängertiere die Transplantation bis zu 7 Tagen überlebten, ließ sich in 2 Fällen am 4. und 5. postoperativen Tag eine ausgeprägte zelluläre Abstoßungsreaktion nachweisen. Bei TV 40 hat die akute Abstoßungskrise trotz immunsuppressiver Behandlung mit täglich 50 mg Prednisolon zum Tode des Empfängertieres geführt. Drei Lebern zeigten am 5. und 7. postoperativen Tag mäßig starke Abstoßungen. Unsere Untersuchungen unterstreichen die Tatsache, daß auch in der transplantierten Schweineleber akute Abstoßungsreaktionen innerhalb der 1. postoperativen Woche ablaufen.

4.1.2 Biochemische Veränderungen während akuter ----- Abstoßungskrisen -----

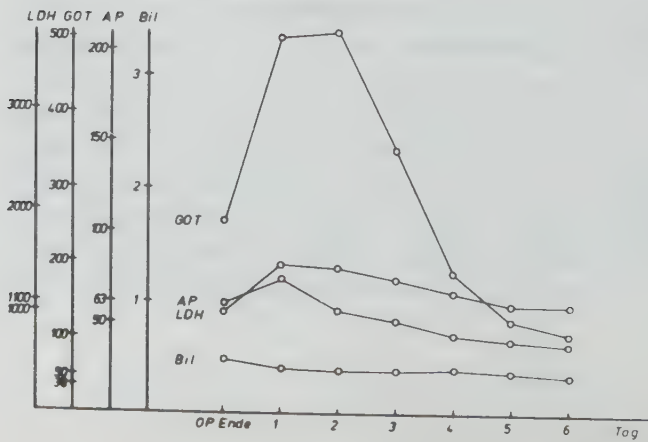
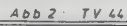
Es ist von Interesse, zu untersuchen, ob die von uns in den histologischen Präparaten festgestellten akuten zellulären Abstoßungsreaktionen mit entsprechenden Erhöhungen von biochemischen Werten einhergehen. Nach den Untersuchungen von HELL (35) kommt es als Ausdruck der passageren ischämischen Schädigung während der Operation bei sonst normalem postoperativem Verlauf in den ersten zwei Tagen nach Lebertransplantation grundsätzlich zu einem Anstieg fast aller leberspezifischen Enzyme, wobei die GOT und die GLDH die empfindlichsten Reaktionen zeigen. Bis zum 8. postoperativen Tag sollen sich die Werte weitgehend normalisiert haben.

Nach STARZL (77) ist der Anstieg des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase eines der wichtigsten Kriterien für eine Abstoßungsreaktion. Ebenso werden nach HELL (35) akute Abstoßungen durch deutliche Erhöhung der GOT, GLDH und LDH angezeigt. Seiner Meinung nach ist die GPT beim Schwein bedeutungslos, wie er bei Perfusionsversuchen feststellen konnte.

Von 3 typischen Versuchen mit unterschiedlich ausgeprägter histologischer Abstoßung werden die Verlaufskurven von Bilirubin, AP, GOT, LDH dargestellt (Abbildung 1, 2, 3).

Seite 54 :

- TV 49 : Ausgeprägte histologische Abstoßungsreaktion
am 4. postoperativen Tag
- TV 44 : Mäßig starke histologische Abstoßungsreaktion
am 7. postoperativen Tag
- TV 81 : Keine histologische Abstoßungsreaktion am 6.
postoperativen Tag.



An den 3 dargestellten Versuchen mit unterschiedlicher zellulärer Abstoßungsintensität zeigt sich in allen 3 Fällen eine Erhöhung der Enzymaktivitäten innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage, besonders der GOT + AP, was in Übereinstimmung mit HELL (35) auf die ischämische Organschädigung während der Operation zurückzuführen ist.

In dem dargestellten Fall, wo histologisch keine Abstoßungsreaktion nachweisbar war, hatten sich die Werte bis zum 4. postoperativen Tag wieder normalisiert und blieben auf diesem Niveau. Bei TV 44 sind die Aktivitäten der Enzyme bis zum 4. postoperativen Tag ebenfalls fast vollständig wieder normalisiert. Am 5. und 6. Tag kommt es dann zu einem steilen Anstieg von Bil. + AP, was den Beginn einer akuten Abstoßungskrise anzeigt. In dem Fall, wo am 4. postoperativen Tag histologisch eine ausgeprägte akute Abstoßungsreaktion nachweisbar war, kommt es zu einer weiteren Erhöhung der Enzymaktivitäten am 4. postoperativen Tag, wiederum besonders der AP und des Bilirubins.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei den 3 aufgezeigten Einzelfällen von unterschiedlich ausgeprägter zellulärer Abstoßungsreaktion die Intensität der histologisch nachweisbaren Abstoßungsreaktion von dem Enzymmuster der GOT, LDH, AP + Bil reflektiert wird. Eine besondere Bedeutung kommt dabei für die Beurteilung von Abstoßungsreaktionen die Aktivitäten von AP und Bil. zu.

4.2 Chronische Abstoßung

In der Gruppe der langzeitüberlebenden Schweine, die die Lebertransplantation zwischen 10 und 195 Tagen überlebten, zeigte keine der transplantierten Lebern

eine wesentliche Rundzellinfiltration. Nur schütterere Infiltrate, die selten herdförmig angeordnet sind, sieht man in den portalen Feldern und bindegewebigen Septen, sowie vereinzelte Rundzellen im Parenchym und den Sinusoiden. Dies entspricht den Befunden von GARNIER (27) und TERBLANCHE (85).

- 4.2.1 Auffällig war, daß bei 6 der 10 Lebern aus dieser Gruppe histologisch eine Cholestase gefunden wurde, die nach 10, 39 und 105 Tagen besonders ausgeprägt war, mit häufigen Gallethromben canaliculär und ductal. In einem Fall (nach 10 Tagen) war der Verschuß des Ductus choledochus dafür verantwortlich. In zwei der Lebern sahen wir nach 27 und 29 Tagen zusätzlich Abszesse, in einer Leber nach 195 Tagen zusätzlich eine chronische Cholangitis. Diese Veränderungen wurden auch von CALNE (52), HUNT (39) und GARNIER (27) nach Lebertransplantation beim Schwein beschrieben, wenn das Empfängertier längere Zeit überlebte.

PORTER (65) und STARZL (79) machten bei Hundelebertransplantation die Beobachtung, daß alle Patienten innerhalb der ersten 2 Monate an einer chronischen Rejektion litten, die mit einer Erhöhung des Bilirubins, einem deutlichen Anstieg der alkalischen Phosphatase und einem verhältnismäßig geringen Anstieg der GOT einherging. Mikroskopisch waren die zentrilobulären bzw. mittelzonalen canaliculi mit Gallezyclindern verstopft. In der zentrilobulären Zone war eine Zellnekrose vorhanden. Es bestand nur eine geringe Rundzellinfiltration im periportalen Gebiet und um die Zentralvene.

Es ist wahrscheinlich, daß auch die bei unseren Versuchen in den transplantierten Lebern beobachteten cholestatischen Veränderungen als Ausdruck einer chronischen Abstoßungsreaktion zu werten sind.

Die Entstehung von Cholangitis und Leberabszessen wird nach STARZL u. BRETTSCHEIDER (80) dadurch begünstigt, daß das transplantierte Organ durch direkten Zufluß des Darmblutes via Pfortader und durch die Galledrainage in Gefahr ist, ascendierend von Darmbakterien überflutet zu werden. RODERICK (68) meint, daß dies besonders nach Cholecystoduodenostomie der Fall ist. Nach MOORE (53) und GROTH (33) entstehen die meisten Leberabszesse jedoch nicht primär, sondern durch eine vorausgegangene ischämische Leberschädigung.

- 4.2.2 Die von den Autoren STARZL (80), WILLIAMS (93), THOMSON (86) und COULEY (17) bei der chronischen Abstoßung nach Organtransplantation beim Menschen beschriebenen obliterativen Gefäßveränderungen wurden von uns in den Lebern der beiden am längsten überlebenden Schweine gesehen. Nach 187 Tagen konnte vorwiegend in den arteriellen Gefäßen eine Intima- und Mediahyperplasie festgestellt werden, die stellenweise zur fast vollständigen Verlegung der Lumina führte. Eine Verbreiterung der Intima sowie Wandfibrose der Zentralvenen wurde in einer Leber 195 Tage nach Transplantation beobachtet.

In den histologischen Präparaten mit den obliterativen Arterienveränderungen fiel auf, daß nur eine leichte septale und stellenweise geringe interstitielle und perivenöse Fibrose vorlag. Cholestatische Veränderungen oder infarzierte Parenchymgebiete waren nicht zu sehen, die Hepatozyten zeigten azinozentral häufig eine Vakuo-

lisierung. Wir meinen, daß es sich in diesem Fall um eine beginnende vaskuläre Rejektion handelt, die noch zu keiner ausgeprägten chronischen Abstoßung geführt hat. In der Leber mit den beschriebenen Veränderungen an den Zentralvenen lag eine deutliche Fibrose vor. In den Azini sah man häufig disseminierte fokale Gruppennekrosen der Leberzellen, die teilweise von Galle durchsetzt waren. Man kann sagen, daß in diesem Fall das Bild einer ausgeprägten chronischen Abstoßungsreaktion vorliegt.

Nach Transplantation der Schweineleber beschrieb HUNT (41) Schwellung und Proliferation der Endothelien an kleinen Arterien bereits einen Monat nach Transplantation. MIKAELOFF u. CALNE (52) stellten eine leichte fibroelastische Intimaverdickung an Arterien nach 7 Monaten fest. PORTER (63) ist der Meinung, daß die obliterativen Gefäßveränderungen als Folge der Endothelproliferation mit anschließender Fibrose angesehen werden müssen. Es soll eine Korrelation zwischen obliterativen Gefäßveränderungen und Infarktentstehung bestehen.

4.2.3 Zweifellos ist bei unseren Versuchen die Vermehrung der kollagenen Fasern in der Spätphase nach Lebertransplantation beim Schwein der beeindruckendste pathologische Befund. Mit Ausnahme der Lebern, die nur 10 Tage im Empfängerorganismus weilten, zeigten alle Lebern eine Fibrose, die um so ausgeprägter war, je länger die Empfängertiere überlebten. Eine Ausnahme bildet lediglich der Versuch 79, wo nach 187 Tagen in der Leber nur eine leichte septale und stellenweise geringe interstitielle und perivenöse Fibrose vorhanden war.

13 Tage nach Transplantation zeigte sich erstmals eine mäßig starke Vermehrung des Bindegewebes in den inter-

azinären Septen und portalen Feldern. 20 Tage postoperativ konnte in der Leber von TV 79 zusätzlich eine leichte zentrale Fibrose festgestellt werden. Bereits 37 Tage nach Transplantation sieht man eine deutliche Verbreiterung der portalen Felder und bindegewebigen Septen mit Vermehrung der kollagenen Fasern. Darüberhinaus lassen sich Einbrüche von Bindegewebe aus den Septen in die Azini hinein feststellen, die mitunter bis zu den Azinuszentren führen. Das Endstadium waren ausgeprägte septale, perivenöse und interstitielle Fibrosen, wie wir sie 47, 105 und 195 Tage nach Transplantation fanden. Nach 105 Tagen waren zusätzlich herdförmige Fibrosen offenbar als Folge von Gruppennekrosen in den Azini zu sehen.

Die Fibrosierung der transplantierten Schweineleber wird von mehreren Autoren in weitaus geringerem Maße beschrieben. So fand TERBLANCHE (85) nach 6 Monaten lediglich eine leichte Fibrosierung. HUNT (39) berichtet von einer leichten Verbreiterung der Septen und zarten Bindegewebszügen in die Azini. MIKAELOFF u. CALNE (52) beschreiben lediglich eine septale Fibrose bei einigen Langzeitüberlebenden. Dagegen beobachtet GARNIER (27) eine auffällige portale Fibrose und Bildung von Pseudolobuli.

Nach den von uns durchgeführten Versuchen läßt sich sagen, daß die transplantierte Schweineleber in der Spätphase nach Transplantation eine deutliche Neigung zur Entwicklung einer septalen, intraazinären und zentralen Fibrose zeigt. Eine mögliche Erklärung für die teilweise unterschiedlichen Befunde zu anderen Transplantationsgruppen könnte in der Verwendung von verschiedenen Schweinerassen und -stämmen vermutet werden. (Abbildung 3). Eine Proliferation des intrahepatischen Bindegewebes durch Ascaridenbefall kann ausgeschlossen werden.

Von Bedeutung für die Entwicklung einer frühzeitigen Bindegewebsvermehrung in der transplantierten Leber, wie wir sie bereits nach 2 Wochen sehen konnten, scheint die in der Frühphase nach Transplantation entstehende Lymphostase zu sein. Sie wird verursacht durch die weitgehende Unterbindung sämtlicher drainierenden Lymphgefäße der Leber während der Präparation zur Organentnahme. Wir beobachteten die Ausbildung von lymphostatischen Veränderungen der transplantierten Lebern zwischen dem 2. und 6. postoperativen Tag. Dabei waren die Lymphgefäße der bindegewebigen Septen und portalen Felder teilweise erheblich dilatiert und mit eosinophilem Eiweißmaterial angefüllt, ebenso wie die stark erweiterten Disséschen Räume. Das Mesenchym erschien ödematös aufgelockert.

Dies entspricht den Beobachtungen von HUTH (41), der nach Ligatur der Leberlymphgefäße beim Kaninchen innerhalb von 2 Wochen postoperativ eine septale Fibrose nachweisen konnte. Das eiweißreiche Ödem induziert die Vermehrung der kollagenen Fasern.

Die Bedeutung einer bestehenden Cholestase auf die Entwicklung von Fibrose ergibt sich ebenfalls aus Versuchen von HUTH (41). Nach Ligatur des Choledochus beim Kaninchen kam es nach 4 Wochen zu einer progredienten septalen Fibrose, nach 3 Monaten war die Leber im Sinne einer biliären Zirrhose umgebaut. STARZL (81) beschrieb nach Transplantation der Hundeleber eine durch zentrilobuläre Cholestase verursachte Atrophie der zentroazinären Hepatozyten und Zunahme des periportalten Bindegewebes. PORTER (65) machte diese Beobachtung auch bei der Humanlebertransplantation. Die zentrilobuläre Fibrose wird von LIE (45) als eine Folge des zentroazinären Parenchymschwundes bei der mit Cholestase einhergehenden chronischen Abstoßung gehalten.

4.3 Die Veränderungen der Hepatozyten

sind in den histologischen Präparaten der Lebern von Tieren, die innerhalb von 24 Stunden postoperativ starben, nahezu einheitlich. Es zeigte sich eine Vakuolisierung nahezu sämtlicher Leberzellen, ballonisierte Leberzellen und Einzelzellnekrosen waren dagegen vorwiegend zentroazinär gelegen. Mit Ausnahme von einer Leber fanden sich stets Zirkulationsstörungen im Sinne einer nachgeschalteten akuten venösen Stauung mit dem aus der menschlichen Pathologie wohlbekannten Bild der rechtskardialen Stauungsleber. Dies entspricht den Befunden von ÖHLERT (57) nach Transplantation der Schweineleber.

Nach dem klinischen Verlauf war dementsprechend bei 5 der 7 Tiere aus der Gruppe I Herzkreislaufversagen als Todesursache anzunehmen. MOORE u. Mitarb. (54) wiesen darauf hin, daß eine während der Operation entstehende Azidose, Hyperkaliämie und der kalte Zufluß aus der unterkühlten Spenderleber für Bradykardie und Herzversagen verantwortlich sein können. Diese Komplikationen konnten bei unseren Versuchen trotz Dekompressionsdrainage und Gabe von Bikarbonat nicht immer vermieden werden und scheinen eine Rolle für das innerhalb von 24 Stunden postoperativ aufgetretene Herzversagen zu spielen.

Zum Vergleich werden die pH und Kaliumwerte von 4 Versuchen aus Gruppe I und II dargestellt (Abbildung 4 und 5).

Abb 4 GRUPPE I

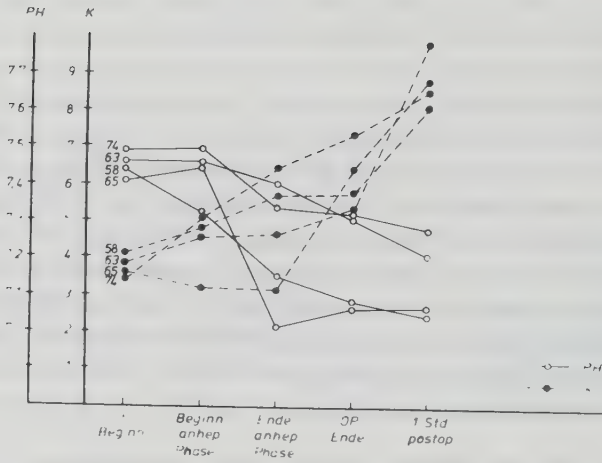


Abb 5 GRUPPE II

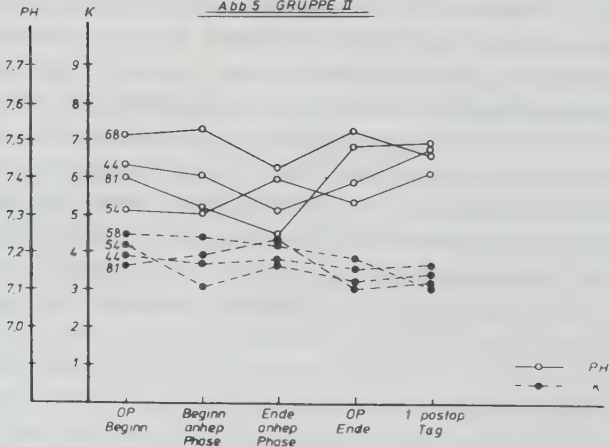


Abbildung 4 und 5

Es kann dargestellt werden, daß es bei den Tieren aus der Gruppe I, die nur bis zu 6 Stunden postoperativ überlebten, während der Operation und bis zu einer Stunde postoperativ nahezu zu einem kontinuierlichen Anstieg der Kaliumwerte und Abfall der pH-Werte kam (Abbildung 4).

Dagegen zeigt sich bei den Tieren der Gruppe II, die bis zu einer Woche die Operation überlebten, daß es während der Operation nur zu mäßig starken Veränderungen der pH- und Kaliumwerte kam, die dann jeweils ausgeglichen werden konnten (Abbildung 5).

Die läppchenzentral lokalisierten Schädigungen der Hepatozyten in Form von Ballonisierung der Leberzellen und Entstehung von Einzelzellnekrosen, wie wir sie in den Lebern der am Operationstag gestorbenen Tiere fanden, sind in Übereinstimmung mit ÖHLERT (57) als Ausdruck einer hypoxischen Schädigung anzusehen, bedingt durch intra- und postoperative Schockzustände, sowie die Ischämie der Leber zwischen Entnahme und Revaskularisation. Die gleiche Entstehungsursache ist auch für die während der ersten postoperativen Woche und nach 10 und 13 Tagen beschriebenen zentroazinären Nekroseherde anzunehmen.

Über ähnliche läppchenzentral lokalisierte Parenchymschäden berichten auch GARNIER (27), PORTER (64), HUNT (39) und CORDIER (18). Ein Zusammenhang mit Abstoßungsreaktionen ist nicht gegeben, im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Nekroseherden in der Nähe der rundzelligen Infiltratansammlungen.

In der frühen postoperativen Phase sind in 3 Lebern am 3. und 7. postoperativen Tag anämische und haemorrhagische Infarzierungen festzustellen.

PORTER (64) führt sie auf Verstopfung von Kapillaren und Venen durch mononucleäre Zellen zurück. ÖHLERT (57) beschreibt bereits am 9. postoperativen Tag offenbar vom Endothel ausgehende Zellelemente mit einem stark vakuolisierten, stellenweise wabig umgewandelten Cytoplasma, welche zum Teil die gesamte Gefäßlichtung ausfüllen und verlegen. LIE (45) meint, daß Thrombenbildungen während der Phase der erhöhten Gerinnungsbereitschaft in der 1. postoperativen Woche die Ursache für Infarkte sein könne. Bei unseren Versuchen konnte weder bei der Sektion der Tiere, noch in den histologischen Präparaten ein Anhalt für die Ursache der Infarkte gefunden werden.

Dies trifft auch bei TV 69 zu, wo nach 105 Tagen in der Leber multiple, bereits demarkierte teilweise gallig imbibierte anämische Infarkte festgestellt wurden. Ein multifokaler Gitterfaserkollaps und eine herdförmige Fibrose, offenbar als Folge von Gruppennekrosen, war nachweisbar. Diese Parenchymschäden haben zum Tode des Tieres im Coma hepaticum geführt. Eine Erklärung für die Infarzierung ist aus den pathologischen Befunden nicht zu geben. Gefäßveränderungen, die teilweise zu einer fast völligen Verlegung des Lumens geführt haben durch Intima- und Mediahyperplasie, sahen wir lediglich bei TV 79 nach 187 Tagen. Infarkte jedoch waren dabei nicht festzustellen.

4.4 Immunsuppressive Behandlung mit Prednisolon

Als immunsuppressive Standardbehandlung bei menschlichen Lebertransplantationen kann die Therapie mit Azathioprin und Corticosteroiden bezeichnet werden. Der Antimetabolit Azathioprin bildet die Grundlage der Behandlung in einer Dosierung von 2 - 5 mg pro kg Körpergewicht. Dazu

wird Prednison oder Prednisolon während der ersten kritischen Monate in einer Dosis von ca. 50 - 80 mg täglich verabfolgt. Im allgemeinen wird mit der Behandlung kurz vor oder nach der Transplantation begonnen. Sowohl Azathioprin als auch die Steroide werden nach Möglichkeit im Verlauf der nächsten Monate abgebaut, wegen der erhöhten Infektanfälligkeit vor allem durch ungewöhnliche und opportunistische Erreger wie Cytomegaloviren, Candida, Pseudomonas und Pneumozystis carini.

Als Adjuvans zur chemischen Immunsuppression hat Antilymphozytenserum in letzter Zeit häufig klinische Anwendung gefunden, wodurch eine Reduktion der Dosen von Azathioprin und vor allem Cortikosteroiden möglich wurde. ALS vermindert vor allem zelluläre Immunreaktionen ohne allgemeine Cytotoxizität und wirkt über die Elimination einer Population zirkulierender thymusabhängiger Lymphozyten. Meist wird es präoperativ eine Woche lang verabreicht und postoperativ bis zum 16. Tag in einer Dosierung von 1 - 5 ml pro Patient.

Bei der Transplantation der Schweineleber konnte festgestellt werden, daß Schweine auch ohne jede immunsuppressive Behandlung die Transplantation öfter monatelang überlebten. MIKAELOFF u. CALNE (52) beobachteten in einer Serie von 26 homologen Schweinelebertransplantationen nicht eine einzige schwere Abstoßung. Auch TERBLANCHE (85) konnte ohne immunsuppressive Behandlung Überlebenszeiten nach Schweinelebertransplantation von über 1 Jahr erreichen.

Wird nach Schweinelebertransplantation eine immunsuppressive Therapie durchgeführt, so kommen Azathioprin und Corticosteroide zur Anwendung, in Kombination oder auch allein. Bei der von uns durchgeführten Versuchsserie wurde ausschließlich Prednisolon (Solu Decortin H) verwandt.

Eine definitive Aussage über die Notwendigkeit und den Erfolg einer immunsuppressiven Therapie mit Cortisonderivaten in der Frühphase nach Transplantation der Schweineleber kann nach unseren Versuchen nicht gemacht werden. Es wurde keine standardisierte Therapie durchgeführt. Während der ersten postoperativen Woche gaben wir in unterschiedlichen Zeitabständen und Häufigkeit jeweils 50 mg Prednisolon intramuskulär, wenn der klinische Zustand des Tieres auf eine Abstoßungskrise hindeutete.

Es fällt jedoch auf (s. Vergleich Abb. 6 und 7), daß die durchschnittlich gegebene Gesamtdosis von Prednisolon in der Gruppe III der langzeitüberlebenden Tiere mit 255 mg deutlich höher ist als in der Gruppe II mit 130 mg. Auch erhielten die beiden am längsten überlebenden Tiere aus der Gruppe III die höchste Cortisondosis aller Versuchstiere mit insgesamt 400 mg und 500 mg während der ersten postoperativen Woche. Dies kann als ein Hinweis darauf gedeutet werden, daß auch bei der Transplantation der Schweineleber eine immunsuppressive Therapie mit Cortison während der ersten postoperativen Woche zweckmäßig sein kann und zum Überleben der durch akute Abstoßungskrisen bedrohten frühen postoperativen Phase beiträgt.

Vergleich der Therapie mit Prednisolon in Gruppe II und III (s. Abb. 6 und 7).

Abb 6

Gruppe II

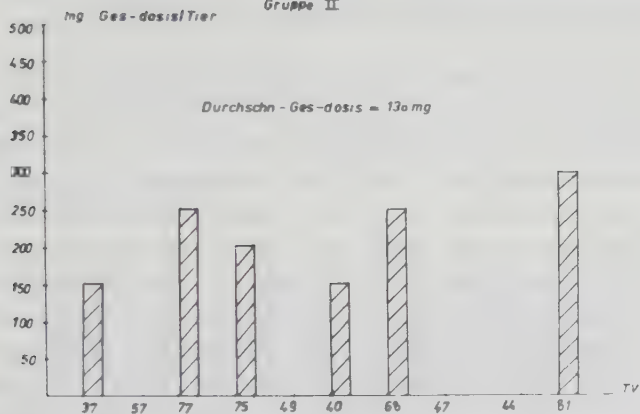


Abb 7

Gruppe III

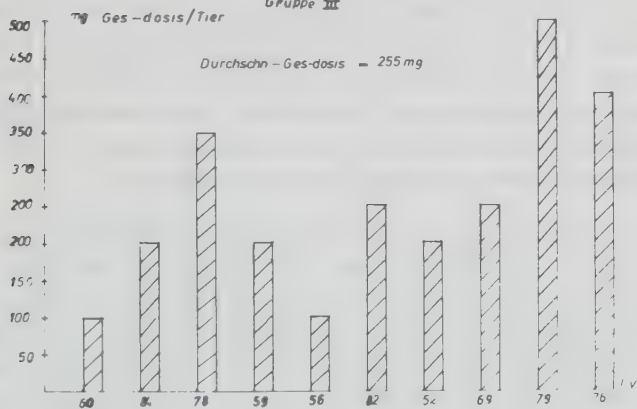


Abb. 6 und 7

4.5 Bedeutung von Dauer der anhepatischen Phase und Ischämiezeit der Leber während der Operation

Nach statistischer Auswertung unserer Versuchsergebnisse kommt der Dauer der anhepatischen Phase und der Ischämiezeit der Leber während der Operation in Bezug auf die Überlebenszeit der Tiere nach Transplantation eine besondere Bedeutung zu. Es fiel auf, daß in den Versuchen der Gruppe III die Dauer der anhepatischen Phasen signifikant kürzer war, als in Gruppe I. Eine Tendenz lag vor beim Vergleich der Gruppe II mit III. Die langzeitüberlebenden Tiere waren also während der Operation einer deutlich kürzeren anhepatischen Phase ausgesetzt, als die Tiere, die am Tage der Operation oder innerhalb der ersten postoperativen Woche starben. Dies kann als weiterer Hinweis auf die Wichtigkeit der während der anhepatischen Phase entstehenden metabolischen Veränderungen, wie Entstehung von Azidose und Hyperkaliämie angesehen werden. Dies entspricht auch der Tatsache, daß ein HerzKreislaufversagen die häufigste Todesursache innerhalb von 24 Stunden postoperativ war.

Weiterhin zeigt sich bei der statistischen Auswertung, daß die Lebern aus Gruppe III signifikant kürzere Ischämiezeiten hatten als diejenigen aus der Gruppe II. Eine Tendenz lag vor bei dem Vergleich der Gruppe I mit III. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf die Bedeutung der während der Leberkonservierung entstehenden ischämischen Schädigung der Hepatozyten. Sie stellten sich in den histologischen Präparaten der Gruppe I in Form von Vakuolisierung des Cytoplasmas und Ausbildung von zentroazinären Einzel- und Gruppennekrosen dar. Eine Erhöhung der Enzymaktivitäten von GOT und LDH wurde dabei festgestellt, insbesondere in den ersten 2 - 3 postoperativen Tagen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß während der Operation auf eine möglichst kurze Ischämiezeit der zu transplantierten Leber, sowie auf eine kurze anhepatische Phase des Empfängertieres zu achten ist. Nach den von uns durchgeführten Untersuchungen hat dies einen positiven Einfluß auf die postoperative Überlebensdauer.

4.6 Todesursachen

Von den 7 Tieren aus der Gruppe I, die bis zu 6 Stunden die Operation überlebt haben, starben 5 am Herz-Kreislauf-Versagen. Eine ischämische Schädigung der Leber, die zum frühzeitigen Versagen des Transplantates geführt haben könnte, ist bei diesen kurzen Konservierungszeiten nicht denkbar (45). Nach einem protrahierten Schockzustand kam es zum Kreislaufversagen der Tiere. Die jeweils bestehende Azidose und Hyperkaliämie sollen nach BEACH (3) den Schockzustand unterhalten haben.

Von den 20 Tieren, die den ersten postoperativen Tag überlebten, entwickelten 30 % einen Adhäsionsileus, wie es auch von LIE (45) bei einer Serie von 28 Schweinelebertransplantationen berichtet wird. Bei der Obduktion fanden sich häufig starke Verwachsungen und Perforationen des Darmes. CALNE (13) meint, daß Schweine für Darmadhäsionsversuche am geeignetsten seien, da sie für diese Komplikation eine ausgeprägte Neigung besitzen. 2 Tiere starben an blutenden Magenulcera (Abbildung 19). Dabei handelt es sich um Streßulcera, die CALNE u. Mitarb. (12) durch Vagotomie und Gastroduodenostomie reduzieren konnten. Früher entwickelten 80 % aller Schweine Ulcera (19). Offenbar spielt bei der Entstehung der Streßulcera nicht nur der vagale, sondern auch der humorale Einfluß eine Rolle, da man sie noch nicht ganz verhindern kann (32).

3 Tiere erlagen einer artifiziellen Luftembolie, die durch die falsche Stellung des Dreiwegehahns am Blutentnahmekatheter hervorgerufen wurde. In 3 Fällen wurde eine Thrombose der Gefäßanastomose gefunden, einmal an der Arteria hepatica und zweimal an der Pfortader. LIE (45) meint, daß die zu lange Portaanastomose wegen ihrer Abknickungsgefahr und die zu kurze Arterienanastomose wegen ihrer Einengung zu Thrombosen neigen.

Lediglich 2 Tiere erlagen einer Infektion, und zwar einer Pneumonie und einer chronisch ulcerösen Endokarditis. Bei Humanlebertransplantationen werden Pneumonien und hepatische Gangrän sehr häufig gefunden, da eine Langzeittherapie mit Immunsuppressiva betrieben wird. Einem Leberversagen erlagen 3 Schweine. Die Ursache war eine schwere akute Abstoßung am 5. Tag, ein Choledochusverschluß am 10. Tag und schließlich eine starke Infarzierung und Gallestauung am 105. Tag.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Problemstellung :

Diese Arbeit sollte der weiteren Klärung von lichtmikroskopisch faßbaren morphologischen Veränderungen an der homolog transplantierten Schweineleber dienen, sowie der Erfassung der Todesursachen nach Transplantation. Weiterhin wurde durch einen statistischen Vergleich von einigen definierten Operationsphasen in den Gruppen von kurz- und langzeitüberlebenden Schweinen versucht, signifikant kürzere Operationsphasen bei langzeitüberlebenden Schweinen festzustellen.

Material und Methodik :

Bei 27 Schweinen der Rasse "veredeltes deutsches Landschwein" wurde eine homologe orthotope Lebertransplantation durchgeführt. Das Operationsverfahren lehnte sich im wesentlichen an die von CALNE und STARZL beschriebene Methode an. Die Konservierung der Leber erfolgte sofort nach Präparation der Lebergefäße durch Schwerkraftperfusion über die Pfortader mit 4° C kalter Ringeractatlösung.

7 der Empfängertiere starben am Tage der Operation, 10 Tiere starben zwischen dem 1. und 7. postoperativen Tag, weitere 10 Tiere überlebten die erste postoperative Woche, wobei die längste Überlebenszeit 195 Tage betrug.

Nach dem Tod der Tiere erfolgte innerhalb der 6-Stundengrenze die Sektion, dabei wurden Gewebsschnitte aus der transplantierten Leber entnommen für die Herstellung von histologischen Präparaten in üblicher Weise. Folgende Färbemethoden kamen zur Anwendung : HE-Färbung, Azan-

Färbung, Trichromfärbung nach Masson-Goldner, Berliner Blau Färbung, PAS-Färbung, Versilberungsverfahren nach Gordon Sweet.

Das gesamte Tiermaterial wurde in 3 Gruppen unterteilt.

- Gruppe I : 7 Tiere, die innerhalb 24 Stunden postoperativ starben,
- Gruppe II : 10 Tiere, die zwischen dem 1. und 7. postoperativen Tag starben,
- Gruppe III : 10 Tiere, die zwischen dem 7. und 195. postoperativen Tag starben.

Ergebnisse :

In der Gruppe I starben 5 der 7 Tiere an Herzversagen, sehr wahrscheinlich bedingt durch die bestehende Hyperkaliämie und Azidose. Histologisch fanden sich Zirkulationsstörungen im Sinne einer akuten nachgeschalteten venösen Stauung. Nahezu sämtliche Leberzellen enthalten Vakuolen, die wahrscheinlich hypoxisch bedingt sind. Ballonisierte Hepatozyten und Einzelzellnekrosen liegen vorwiegend azinozentral. In 3 Lebern sieht man lymphostatische Veränderungen mit entfalteten Lymphgefäßen, leichter ödematöser Auflockerung des Bindegewebes und teilweise herdförmigen Erweiterungen der Dissé'schen Räume.

Bei der Beurteilung der histologischen Präparate der Gruppe II konnte festgestellt werden, daß Schweine während der ersten postoperativen Woche nach Lebertransplantation zu akuten Abstoßungskrisen neigen, trotz teilweise durchgeführter immunsuppressiver Therapie mit Prednisolon. Im portalen und perilobulären Gewebe fanden sich rundzellige Infiltrate, bei denen es sich um Lymphozyten,

Plasmazellen und Immunozyten handelt, zuerst in der größten Zahl. Dies konnte in einem Fall bereits am 1. postoperativen Tag beobachtet werden.

Bei ausgeprägten akuten Abstoßungen, wie wir sie in 2 Fällen am 4. und 5. postoperativen Tag sahen, war das kollagene Bindegewebe dicht mit Infiltratzellen durchsetzt, die an mehreren Stellen begannen, in keilförmigen Ansammlungen in die Azinusperipherie einzudringen, nach Art von Mottenfraßnekrosen. Auch intraazinär befanden sich knäueelförmige Ansammlungen dieser Zellen, öfter von Leberzellnekrosen umgeben.

Beim Vergleich der histologischen Bilder mit der Erhöhung von Enzymaktivitäten im Serum des Empfängertieres konnte in charakteristischen Einzelfällen festgestellt werden, daß ausgeprägte zelluläre Abstoßungsreaktionen auch mit entsprechend deutlichen Erhöhungen von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, GOT und LDH einhergehen.

Außer den in der Nähe der rundzelligen Infiltratansammlungen gelegenen Parenchymnekrosen sah man Veränderungen der Hepatozyten vorwiegend zentroazinär, in Form von Vakuolisierung des Cytoplasmas und Ausbildung von Einzelzell- und Gruppennekrosen, offenbar hypoxisch bedingt. Cholestatische Veränderungen finden sich in 2 Lebern nach 6 und 7 Tagen. Nach 3 und 6 Tagen kann in 2 Lebern eine Lymphostase festgestellt werden. Anämische und hämorrhagische Infarkte, die teilweise gallig imbibiert sind, sieht man in 3 Lebern.

In der Gruppe der langzeitüberlebenden Schweine (Gruppe III), die die Lebertransplantation zwischen 10 und 195 Tagen überlebten, zeigten die Lebern histologisch lediglich schütterere Rundzellinfiltrationen, die nur selten im Bindegewebe herdförmig angeordnet waren

und nur vereinzelt im Parenchym und den Sinusoiden. Auffällig war, daß in 6 der 10 Lebern eine Cholestase mit häufigen Gallethromben canaliculär und ductal vorhanden war, in 2 Fällen verbunden mit Abszessbildungen und in einem Fall mit einer chronischen Cholangitis. Diese Veränderungen sind im Rahmen einer chronischen Rejektion zu sehen, ebenso wie die nach 187 und 195 Tagen beschriebenen obliterativen Gefäßveränderungen in Form von Intima- und Mediahyperplasie von Arterien sowie eine Wandfibrose der Zentralvenen.

Die Schädigungen der Hepatozyten waren in dieser Gruppe sehr unterschiedlich und reichen von vorwiegend azinözentral gelegenen Gruppennekrosen bis zu disseminierten fokalen Gruppennekrosen und multiplen anämischen Infarkten, die teilweise gallig imbibiert sind, wobei ein multifokaler Gitterfaserkollaps und herdförmige Fibrosen nachgewiesen werden konnten.

Der beeindruckendste pathologische Befund war die Vermehrung der kollagenen Fasern in der Spätphase nach Transplantation, was von anderen Untersuchern teilweise in deutlich geringerem Ausmaß gefunden wurde. Mit einer Ausnahme waren die Fibrosierungen um so ausgeprägter, je länger die Tiere überlebten.

Bereits am 13. postoperativen Tage sahen wir eine mäßig starke Vermehrung des Bindegewebes in den interazinären Septen und portalen Feldern. Fingerförmige Einbrüche des Bindegewebes in die Azini hinein, die mitunter bis zu den Azinuszentren reichten, konnten zusätzlich frühestens am 37. Tage nach Transplantation beobachtet werden. Ausgeprägte septale, perivenöse und interstitielle Fibrosen fanden sich dann 47, 105 und 195 Tage nach Transplantation. Demnach neigt nach unse-

ren Beobachtungen die Schweineleber zur Entwicklung einer ausgeprägten Fibrose während der Spätphase nach Transplantation.

Über den Erfolg der immunsuppressiven Therapie mit Prednisolon während der ersten postoperativen Woche kann keine definitive Beurteilung gegeben werden, da keine standardisierte Therapie durchgeführt wurde. Es fällt jedoch auf, daß die Gruppe der langzeitüberlebenden Schweine mit durchschnittlich 255 mg während der 1. postoperativen Woche die doppelte Dosis Prednisolon erhalten haben wie die Schweine aus der Gruppe II der kurzzeitüberlebenden.

Die häufigste Todesursache bei den Tieren, die bereits am Operationstag starben, war ein Kreislaufversagen nach protrahiertem Schockzustand, der durch die bestehende Azidose und Hyperkaliämie unterhalten wurde, von den restlichen 20 Tieren, die bis zu 195 Tage die Transplantation überlebten, erlagen 30 % einem Adhäsionsileus, der bei Schweinen postoperativ auch von anderen Transplantationsgruppen häufig beobachtet wurde. Weitere Todesursachen waren in nahezu gleichmäßiger Verteilung Streßulcera, artefizielle Luftembolien, Leberversagen und Thrombosen an den Anastomosen der großen Lebergefäße.

Durch einen statistischen Vergleich zwischen den Gruppen I, II, III mittels des t Test nach STUDENT konnte gezeigt werden, daß in der Gruppe III der langzeitüberlebenden Schweine sowohl die Gesamtschämiezeiten der Lebern während der Operation als auch die jeweils alleinigen anhepatischen Phasen signifikant kürzer waren als in den Gruppen I und II der kurzzeitüberlebenden Schweine. Dies deutet auf die Wichtigkeit dieser Operationsphasen für die postoperative Überlebensdauer der Empfängertiere hin.

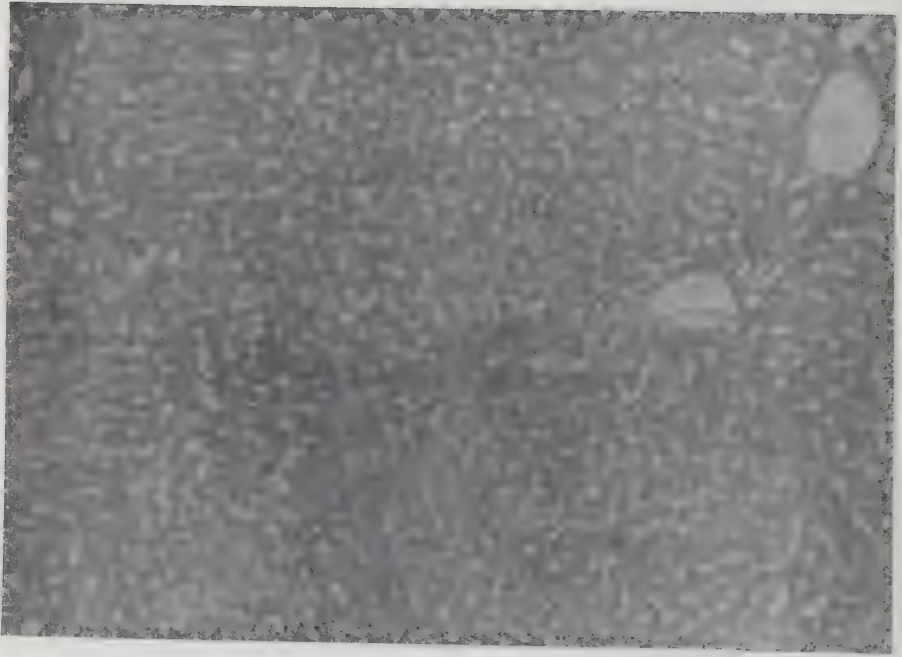


Abbildung Nr. 1 :

Vergrößerung : 125-fach

Färbung: HE

Bild einer normalen Schweineleber in HE-Färbung. Regelmäßiger Azinusaufbau mit durchgehenden Leberzellbalken, normal weiten Sinusoiden und Dissè'schen Räumen. Die interazinären Septen sind strichförmig zart und die portalen Felder schmal. Die Parenchym-Bindegewebsgrenze ist deutlich abgesetzt.

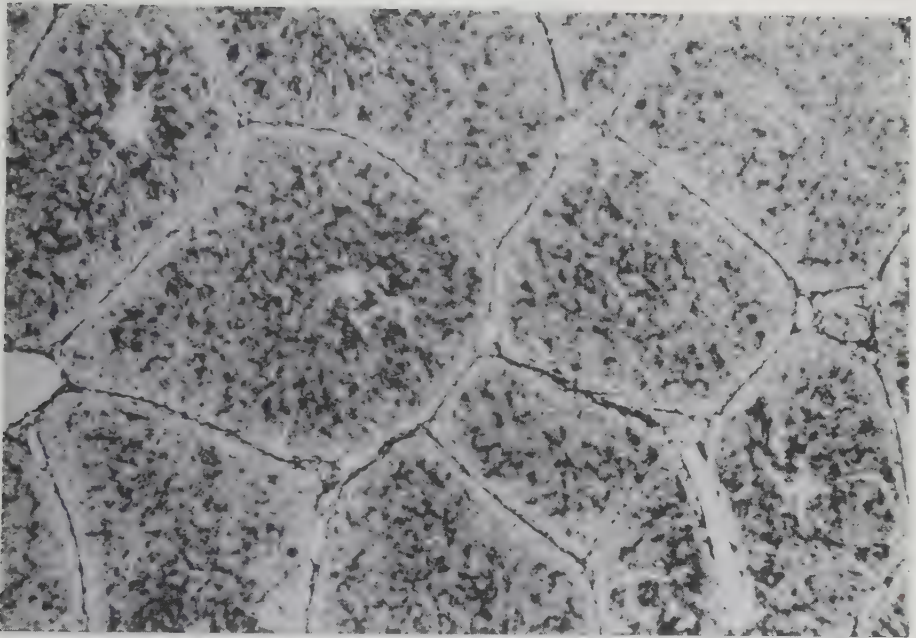


Abbildung Nr. 2:

Vergrößerung: 40-fach

Färbung: Reticulinfärbung

Bild einer normalen Schweineleber mit zarten inter-
azinären Septen und schmalen portalen Feldern. Scharfe
Parenchym-Bindegewebsgrenze.

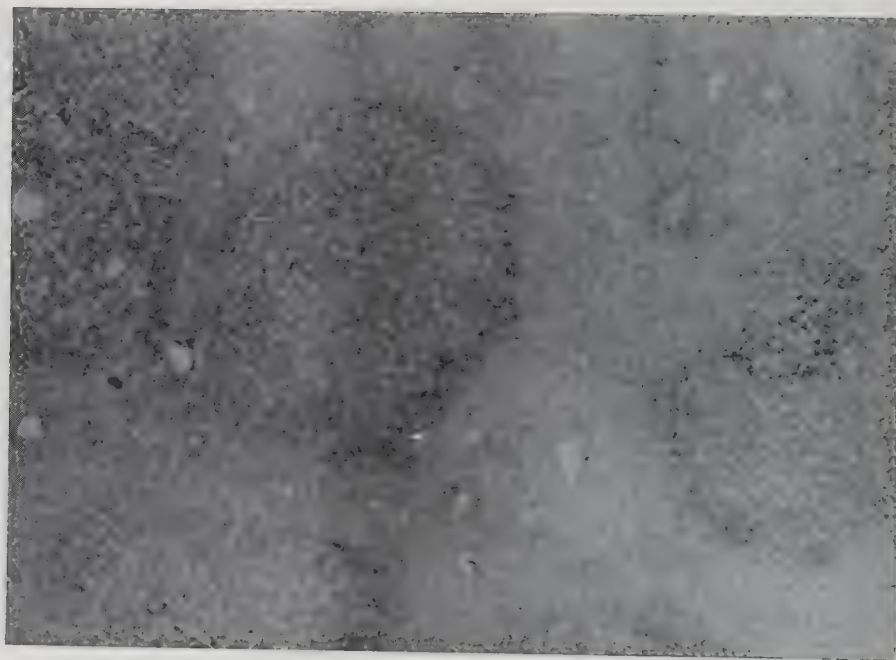


Abbildung Nr. 3 :

Vergrößerung: 125-fach

Färbung: HE

Bild einer Schweineleber bei Ascaridenbefall. Erhebliche Vermehrung des interlobulären Bindegewebes, besonders ausgeprägt an den portalen Feldern. Dichte Infiltration des Bindegewebes, vor allem in Nähe der Parenchymgrenze, mit massenhaft eosinophilen Leukozyten und nur vereinzelt mit lymphoiden Zellen.

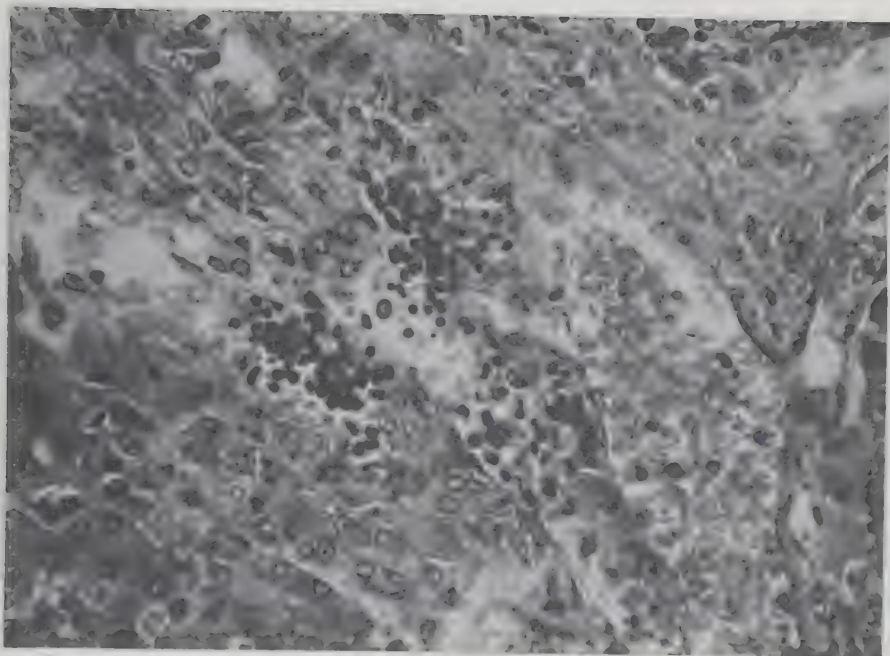


Abbildung Nr. 4 :

TV. 37 Überlebenszeit 1 Tag

Vergrößerung: 400-fach

Färbung: HE

Herdförmige Ansammlungen von Rundzellen in einem portalen Feld bereits am ersten postoperativen Tag.

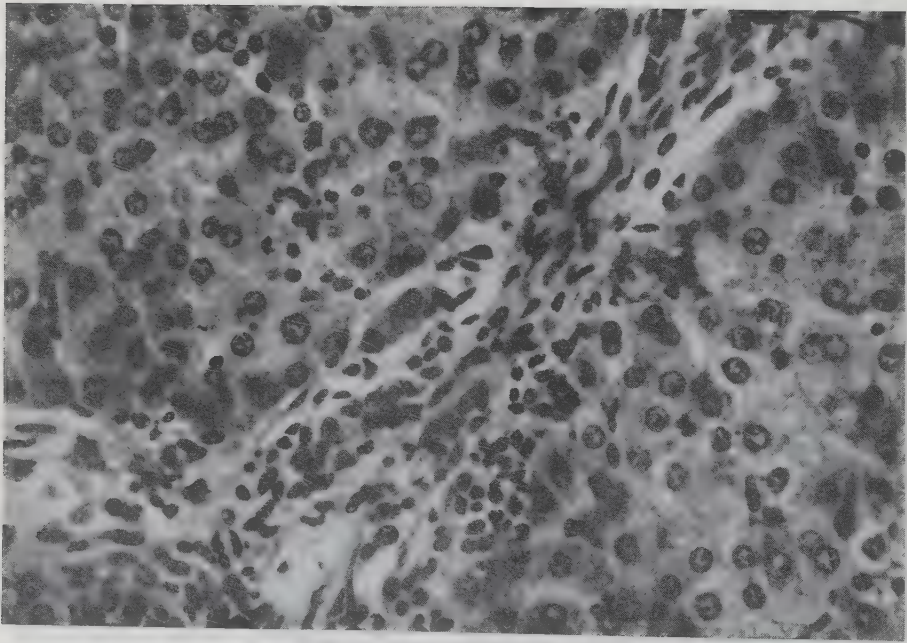


Abbildung Nr. 5 :

TV 57 Überlebenszeit 2 Tage
Vergrößerung: 400-fach
Färbung: HE

Teilweise herdförmige Ansammlungen von Rundzellen im Bindegewebe und vereinzelt in den Sinusoiden am 2. postoperativen Tag.



Abbildung Nr. 6 :

TV 40 Überlebenszeit 5 Tage

Vergrößerung: 160-fach

Färbung: HE

Dichte Rundzellinfiltration des Bindegewebes und der Azinusperipherie unter Aufhebung der Parenchym-Bindegewebsgrenze bei akuter Abstoßungskrise am 5. postoperativen Tag. Stellenweise auch keilförmiges Eindringen von Rundzellansammlungen in die Läppchenperipherie, wo die Parenchymstruktur aufgelockert erscheint. Vereinzelte Rundzellen in den Sinusoiden und an den Gefäßendothelien.

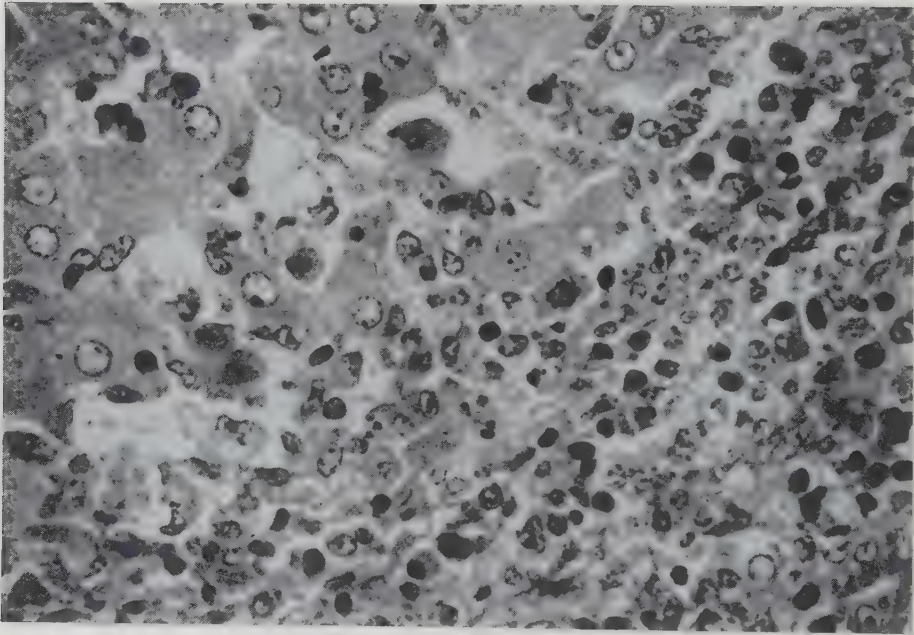


Abbildung Nr. 7 :

TV 40 Überlebenszeit 5 Tage

Vergrößerung: 640-fach

Färbung: HE

Mottenfraßähnlicher Nekrosebezirk in der Azinusperipherie bei akuter Abstoßungskrise am 5. postoperativen Tag. Die immunkompetenten Zellen greifen von den interazinären Septen aus auf die Azinusperipherie über. In der aufgelockerten Parenchymstruktur besitzen die Hepatozyten häufig ballonisierte Zellkerne, es ist zur Ausbildung von Einzelzell- und Gruppennekrosen gekommen. In der Mitte des Bildes sind eosinophile Einzelzellnekrosen und ein Councilman-Körperchen zu erkennen.

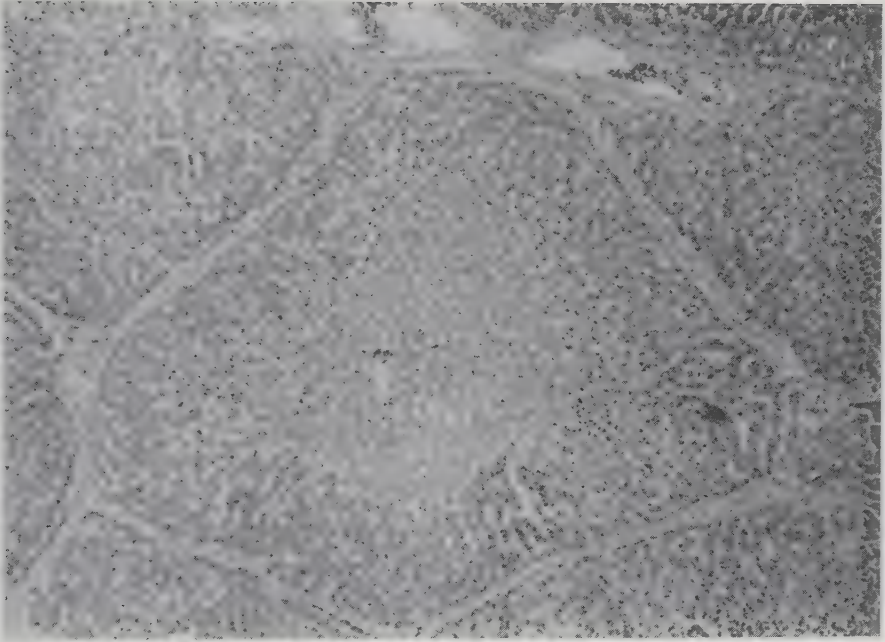


Abbildung Nr. 8 :

TV 75 Überlebenszeit 3 Tage

Vergrößerung : 125-fach

Färbung : HE

Bis in die Intermediärzone reichende zentroazinäre Parenchymnekrose am 3. postoperativen Tag auf dem Boden von Zirkulationsstörungen im Sinne einer akuten nachgeschalteten venösen Stauung durch intra- und postoperative Schockzustände.

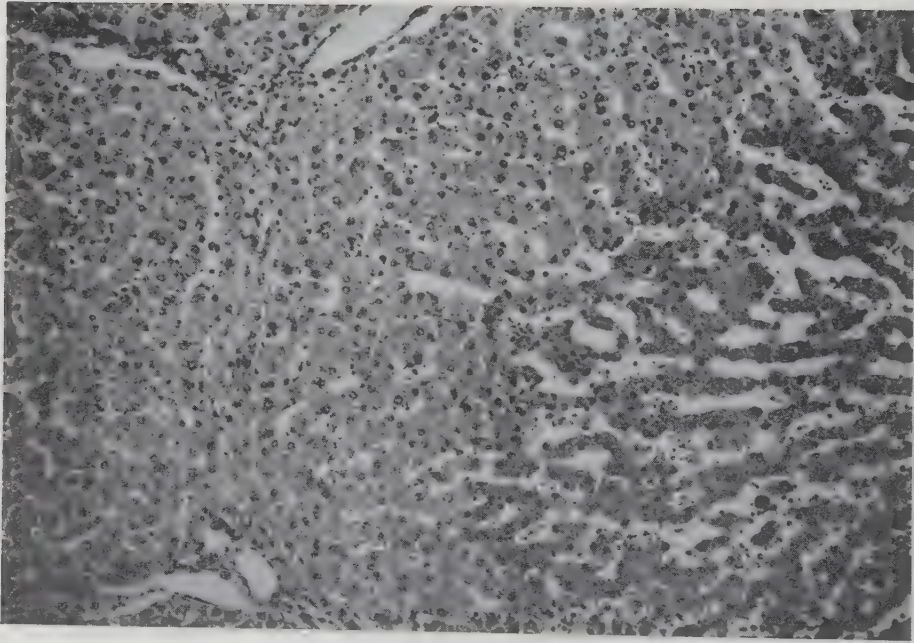


Abbildung Nr. 9 :

TV 68 Überlebenszeit 6 Tage
Vergrößerung: 160-fach
Färbung: HE

Deutlich hellere Hepatozyten der Azinusperipherie mit gelegentlich zwei Zellkernen als Ausdruck einer Regenerationszone nach intra- und postoperativ erlittenen hypoxischen Parenchymschädigungen. Mäßig ausgeprägte Rundzellinfiltrationen im Bindegewebe und in den erweiterten Sinusoiden.

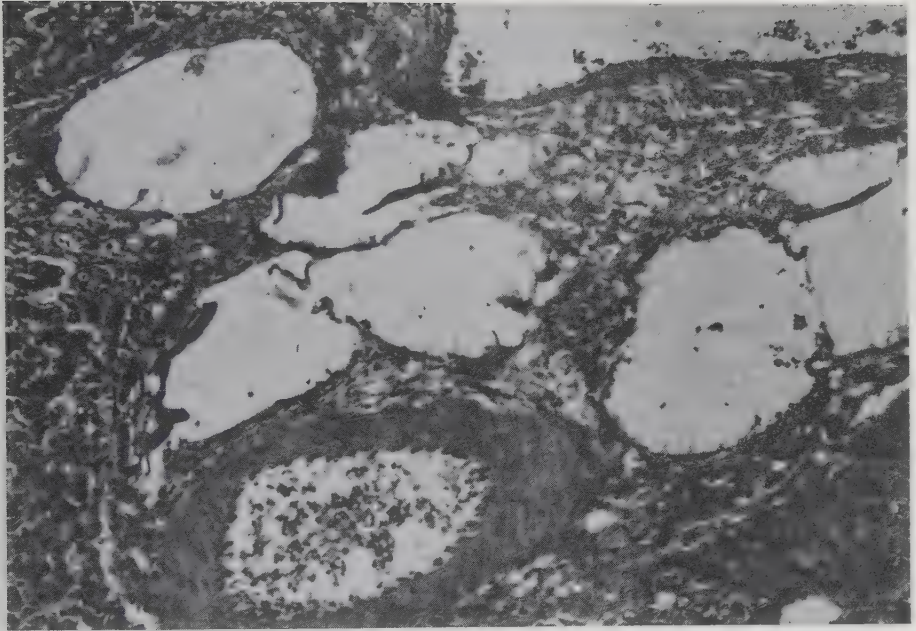


Abbildung Nr. 10 :

TV 77	Überlebenszeit 3 Tage
Vergrößerung :	160-fach
Färbung :	HE

Erweiterte Lymphgefäße in einem Periportalfeld. Das Mesenchym erscheint ödematös aufgelockert. Teilweise sind erweiterte Dissé'sche Räume erkennbar.

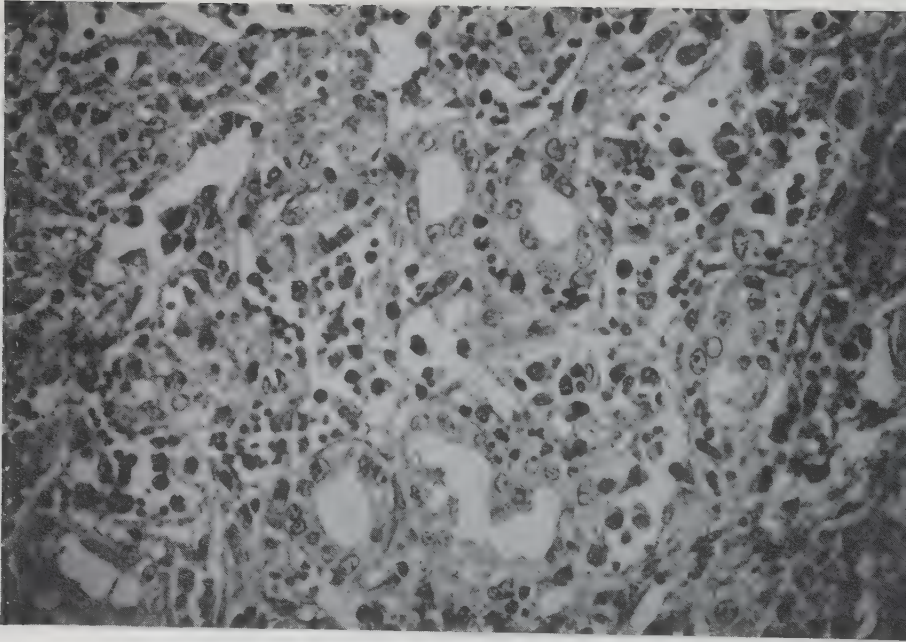


Abbildung Nr. 11 :

TV 47 Überlebenszeit 6 Tage
Vergrößerung : 400-fach
Färbung : HE

Ektatische Gallekanälchen der Läppchenperipherie, bei einer Stauung der Galledrainage im Choledochusbereich.



Abbildung Nr. 12 :

TV 81 Überlebenszeit 7 Tage

Vergrößerung : 125-fach

Färbung : HE

Randbezirk eines anämischen Infarktes. Bereits leichte Vermehrung des Bindegewebes am 7. postoperativen Tag.

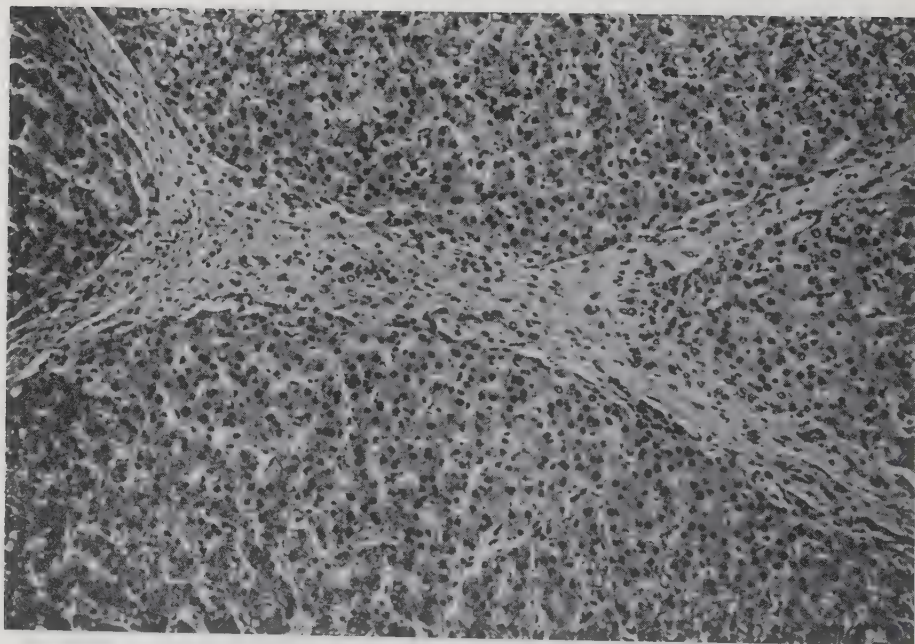


Abbildung Nr. 13 :

TV 59	Überlebenszeit 20 Tage
Vergrößerung :	160-fach
Färbung :	HE

Schütterere Rundzellinfiltration in den mäßig stark verbreiterten bindegewebigen Septen und nur ganz vereinzelte Rundzellen in den Sinusoiden. In diesem Bild kommt der Beginn einer chronischen Abstoßung mit beginnender Vermehrung der bindegewebigen Anteile bei nur geringer Infiltration mit immunkompetenten Zellen zum Ausdruck.

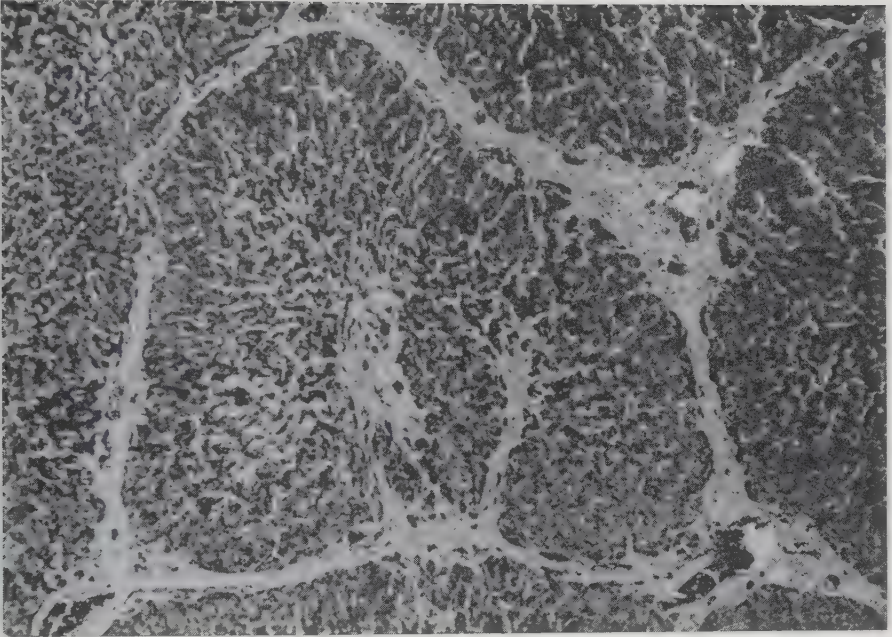


Abbildung Nr. 14 :

TV 79 Überlebenszeit 187 Tage

Vergrößerung : 125-fach

Färbung : HE

Fingerförmige Einbrüche von bindegewebigen Septen in die Azini hinein. Die interazinären Septen sind mäßig stark verbreitert, ebenso wie die portalen Felder und zeigen eine unscharfe Parenchym-Bindegewebsgrenze. An einigen Stellen ist es zur bindegewebigen Umwachsung von Hepatozyten gekommen, die jetzt gelegentlich innerhalb der bindegewebigen Septen zu finden sind.

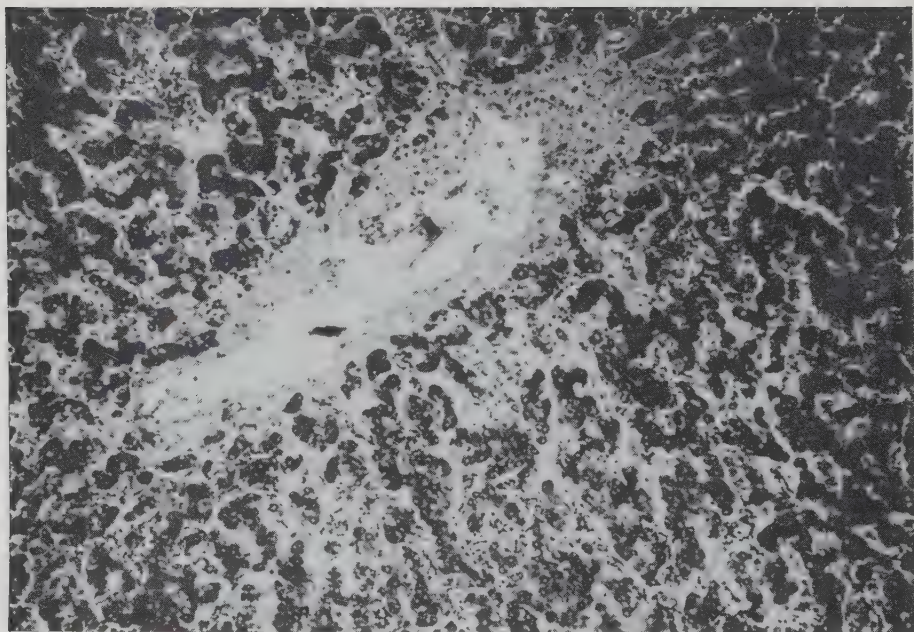


Abbildung Nr. 15 :

TV 79	Oberlebenszeit 187 Tage
Vergrößerung :	160-fach
Färbung :	HE

Deutliche Vermehrung der kollagenen Fasern um eine Zentralvene herum unter Verdrängung des ortsständigen Parenchyms. An der Stelle der stärksten Bindegewebsproliferation sind vermehrt rundzellige Infiltrate zu erkennen.

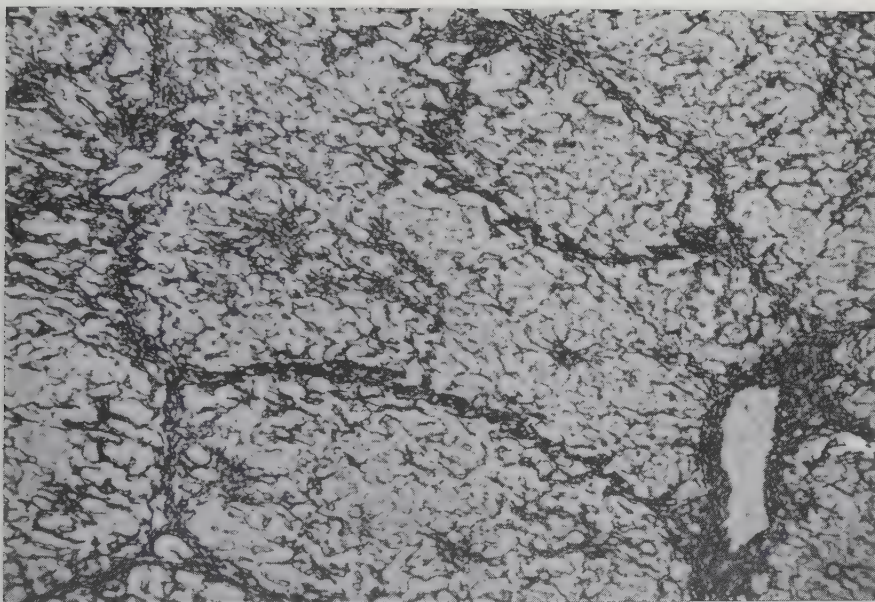


Abbildung Nr. 16 :

TV 69 Überlebenszeit 105 Tage

Vergrößerung : 125-fach

Färbung : Reticulinfärbung

Deutliche Vermehrung der bindegewebigen Anteile sowohl interazinär, intraazinär und um die Zentralvene. Stellenweise finden sich intraazinär unregelmäßig verteilte herdförmige Fibrosierungen, offenbar als Folge von Parenchymnekroseherden.

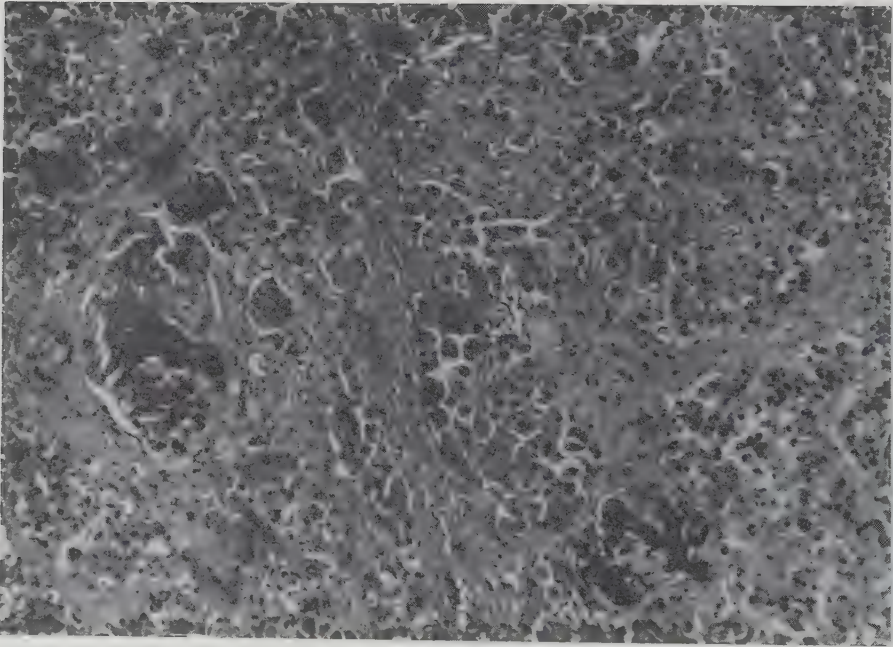


Abbildung Nr. 17 :

TV 69 Überlebenszeit 105 Tage
Vergrößerung : 160-fach
Färbung : HE

Gallig imbibierte Gruppennekrosen bei ausgeprägter septaler und intraazinärer Fibrose. Sowohl canaliculär als auch ductal konnten häufig Gallethromben festgestellt werden. Der Ductus choledochus war bei der Sektion unauffällig.

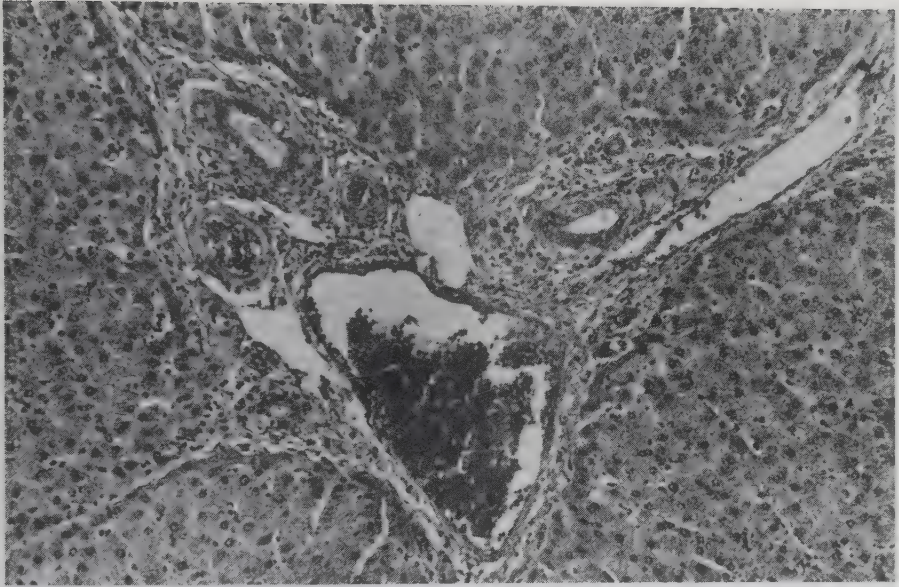


Abbildung Nr. 18 :

TV 79 Überlebenszeit 187 Tage

Vergrößerung : 160-fach

Färbung : HE

Intima und Mediahyperplasie der arteriellen Gefäße eines periportalen Feldes. Mäßige septale Fibrose bei gut erhaltener Parenchymstruktur.

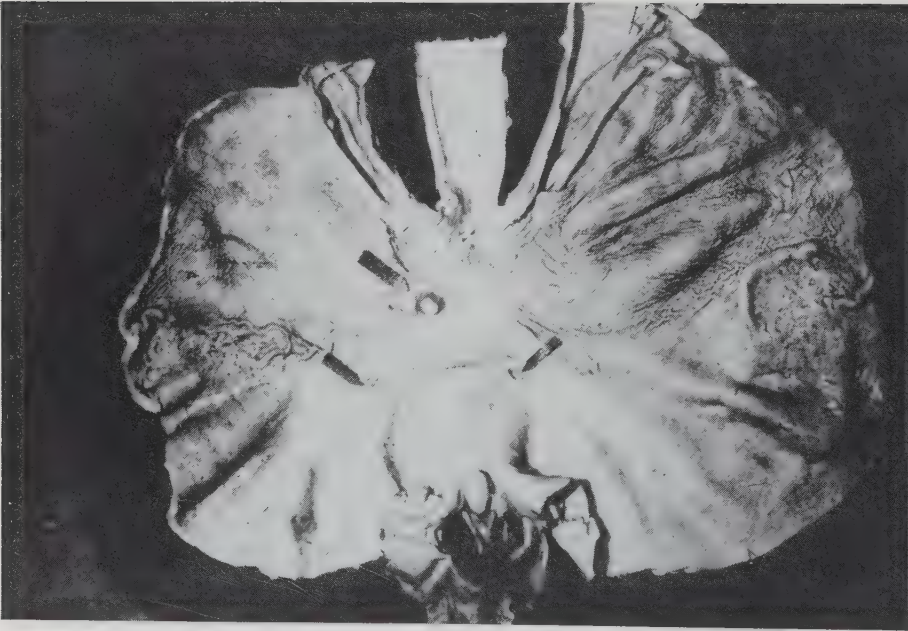


Abbildung Nr. 19 :

TV 81

Überlebenszeit 7 Tage

Drei Magenulcera (Pfeile) im Bereich der kleinen Kurvatur, davon das mittlere mit Gefäßarrosion. Sektionsbefund am 7. postoperativen Tag.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S :

1. ALCIAN, F. and J.D.HARDY:
Replantation of the liver.
J. Surg. Res. 7, 368 - 375 (1967)
2. ALDRETE, A., D.L.E.VINCE, T.GINGRICH:
Experience in Anaesthesia for liver
Transplantation.
Current Res. Vol. 48, Nr. 5 Sept.-Oct. 1969
3. BEACH, P.M., E.TORRES, A.LITTON, R.KUNDSIN:
Acute occlusion of the portal Vein in Dogs.
Surg. Gynec. Obstet. 121, 761 (1965)
4. BELZER, F.O., B.S.ASHBY, R.E.MAY, J.E.DUNPHY:
Organ Perfusion and Preservation
conference Boston, May 1968
5. BOECKL, O., E.HELL, G.ZIMMERMANN, H.SCHROLL:
Die Funktionsfähigkeit von Schweinelebern
bei Perfusion mit Menschenblut.
Wien. Klin. Wschr. 79, 17 (1967)
6. BOECKL, O. in F.LARGIADER:
Organ Transplantation.
Thieme Verlag Stuttgart 2. Aufl. 369, 1970
7. BOSMANN, S.C.W., J.TERBLACHE, S.J.SAUNDERS,
G.G.HARRISON, C.N.BARNARD:
Cross circulation between man and baboon.
Lancet II, Nr. 7568, 583 (1968)
8. BRETTSCHEIDER, L., A.J.MARTIN, R.BELL, J.TARR,
P.TAYLOR, T.STARZL:
Second International Congress of the
Transplantation Society.
New York Sept. 1968

9. BRETTSCHEIDER, L. and T.E. STARZL:
Organ Perfusion and Preservation
Conference.
Boston, May 1968
10. BURNELL, J.U., E.D. THOMAS, J.S. ANSELL, H.E. CROSS,
D.H. DILLARD, R.P. EPSTEIN, R. HOGAN, R.H. HUTCHINGS,
A. MOTULSKY, J.W. ORNISKY, P. POFFENBARGER,
B.H. SCRIBNER, W. VOLWILLER:
Observation on Cross circulation in man.
Amer. J. Med. 38, 832 (1965)
11. CALNE, R.Y.: Immunosuppressive drug therapy.
In: Organ Transplantation today
von N.A. Mitchison, J.M. Greep, J.C.M.
Hattinga-Verschure.
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969
12. CALNE, R.Y., H.J. WHITE, D.E. GOFFA, R.M. BINNS, R.R. MAGINN,
R.M. HERBERTSON, P.R. MILLARD, V.P. MOLINA,
D.R. DAVIS:
Prolonged survival of liver transplants
in the pig.
Brit. med. J. 645 (1967)
13. CALNE, R.Y. and R. WILLIAMS:
Liver transplantation in man.
I. Observations on technique and organi-
sation in five cases.
Brit. med. J. 4. 535 (1968)
14. CALNE, R.Y.: Liver Transplantation.
Transpl. Rev. 2, 69 (1969)
15. CHILD, C.G., R.D. McCLURE, D.M. HAYS:
Acute occlusion of the portal vein in
baboons.
Surg. Forum 2, 140 (1951)

16. COOK, W.A.: Discussion in transplantation.
Am. Soc. Artif. Int. Organs 12, 211 (1966)
17. COOLEY, D.A., R.D. BLOODWELL, G.L. HALLMANN, R.D. LEACHMAN,
J.J. NORA, D.G. ROCHELLE, J.D. MILAM:
Human cardiac transplantation.
Suppl. I to circulation 39, 1 - 3 (1969)
18. CORDIER, G., H. GARNIER, J.P. CLOT, P. CLAMPEZ, J.P. GORIN.
P. CLOT, J.P. RASSIMIER, M. NIZZA:
La Greffe de foie orthotopique chez
le porc.
Acad. Chir. 799, 92 (1966)
19. DENT, D.M., C.J. UYS, F.C. PATH, R. HICKMAN, S.J. SAUNDERS,
J. TERBLACHE:
Gastric Ulceration complicating experi-
mental liver Transplantation in the pig.
J. surg. Res. 11, 289 (1971)
20. DUNDEA, G., J.B. HAZARD, W.J. KOLFF:
Vascular changes in renal homografts.
J.A.M.A. 190, 199 (1964)
21. EDDLESTON, A.L., M.G. SMITH, C.G. MITCHELL, R. WILLIAMS:
Application of the Leukocyte migration
test to the diagnosis of rejection after
liver transplantation.
Transplantation 12, 16 (1971)
22. EISENMANN, B., J. van WYK, W.O. GRIFFEN:
Methods for extracorporeal hepatic assistent.
Surg. Gyn. Obstet. 123, 522 (1966)
23. EISENMANN, B., P. KNIPE, H.A. MCCOLL, N.J. ORLOFF:
Isolated liver perfusion for reducing
blood ammonia.
Arch. Surg. 83, 356 (1961)

24. FEENSTER, J., R. ERSEK, P. GANNON, R. C. LILLEHEI:
Second International Congress of the
Transplantation Society
New York, Sept. 1968
25. FLOERSHEIN, G. L.:
Transplantationsbiologie.
Sprenger-Verlag S. 66, 1971
26. FLUTE, P. T., M. O. RAKE, R. WILLIAMS, M. J. SEAMAN, R. Y. CALNE:
Liver Transpl. in man - IV Hamorrhage
and Thrombosis.
Brit. med. J. 3, 20 (1969)
27. GARNIER, H., J. P. CLOT, G. CHOMETTE:
Orthotopic Transplantation of the
porcine liver.
Dep. of Surg. and Path. 5 (1970)
28. GEDIGK, P., H. BECHTELSHEIMER, R. MÜLLER, T. S. LEE:
Bericht über 2 orthotope homologe Leber-
transplantationen bei Erwachsenen.
Chirurg 42, 167 - 170 (1971)
29. MCGOVEN, G. J., A. J. YATES:
Human homotransplantation of left Lung.
Report of a case.
Amer. N.Y. Ac. Sc. 120, 710 (1964)
30. GOWANS, J. L.: Role of Lymphocytes in destruction of
homografts.
Brit. med. Bull. 21, 106 - 110 (1965)
31. GRANA, L., J. AHRENS, W. DONELLAN, O. SWENSON:
Organ Pefusion and Preservation Conference,
Boston, May 1968
32. GRAY, S. J., J. A. BENSOR, R. W. REIFENSTEIN, H. M. SPIRO:
Chronic stress and peptic ulcer.
J. Amer. med. Ass. 147, 1529 (1951)

33. GROTH, C.G., K.A. PORTER, J.B. OTTE, P.M. DALOZE, TIL. MARCHIORE, L. BRETTSCHEIDER, T.E. STARZL:
Studies of blood flow and ultrastructural changes in rejecting an nonrejecting canine orthotopic liver homografts.
Surgery 63, 658 (1968)
34. GÜTGEMANN : Klinisch-chemische Untersuchungen bei einem Patienten nach Lebertransplantation.
Z. Klin. chem. u. Klin. Biochem. 7, 563 - 564 (1969)
35. HELL, E., O. BOECKL, H.J. GIBITZ, G. ZIMMERMANN, P. SEIDEL:
Enzymatische und histologische Veränderungen nach orthotoper Allotransplantation beim Schwein.
Wien. Klin. Wschr. 84, 222 - 226 (1972)
36. HERMANN, G.: Immunochemische Untersuchungen von Leukozytenantigenen.
In Organtransplantation.
Schattauer-Verlag Stuttgart-New York 1968
37. HUME, D.M., W.E. GAYLE, G.M. WILLIAMS:
Cross circulation of patients in hepatic coma with baboon partners having human blood.
Surg. Gyn. Obstet. 128, 495 (1969)
38. HUMPHRIES, A.L.:
Fifth. Annual Meeting, Society for Cryobiology, Aug. 1968
39. HUNT, A.C.: Pathology of liver transplantation in the pig.
Dep. of Path. 61, 76 - 82 (1967)

40. HUTCHISON, D.E., E.GENTON, K.P.PORTER, P.M.DALOZE,
G.HUGNET, L.BRETTSCHEIDER, C.G.GROTH,
T.E.STARZL:
Platelat changes following clinical and
hepatic homotransplantation.
Arch. Surg. 97, 27 (1968)
41. HUTH, F., A.WILDE, H.J.SCHULTEN, S.BERGER :
Morphologische Beiträge zur Pathophy-
siologie des Lymphgefäßsystems der Leber.
Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. 351,
41 - 67 (1970)
42. JONES, E.A., D.CLAM, H.M.CLINK, M. MCGILLIVRAY,
S.SHERLOCK:
Hepatic coma due to acute hepatic necrosis
treated by exchange blood-transfusion.
Lancet II, 169 (1967)
43. KAULLA, v. K.N., H.KAYE, E. v. KAULLA, T.L.MARCHIORO,
T.E.STARZL:
Changes in blood coagulation.
Arch. Surg. 92, 71 (1966)
44. KINCAID-SMITH, P., P.J.MORRIS, B.M.SAKER, A.TING,
V.C.MARSHALL:
Immediate renal-graft biopsy and sub-
sequent rejection.
Lancet II, 748 (1968)
45. LIE, T.S.: Orthotope Allotransplantation der
Schweineleber.
Bruns Beitr. Klin. Chir. 218, 733 (1971)
46. LIE, T.S., E.STRUCK, H.U.HOMOTH, A.TOTOVIC, R.TAUBER,
J.NITSCHKE, H.HAMELMANN:
Vierstündige Leberkonservierung durch
einfache Hypothermie.
Transplantation und Biochem. Befunde.
Vortrag 88, Tag d. Dtsch. Ges. f. Chir.
14. 04. - 17. 04.1971, München

47. MANAX, W.G. et al.:

Successful 24 hour in vitro preservation
of canine by the combines of hyperbaric
oxygenation and hypothermia.
Surgery 56, 275 (1964)

48. MARTONI, L.: Il trattamento del coma con exsanguino-
transfusione.

Min. Med. 59, 43 - 45 (1968)

49. MYBURGH, J.A., J. COHEN, L. GECELTER, A.M. MEYERS,
C. ABRAHAMS, K.J. FURMAN, B. GOLDBERG, P.J.P. van
BLERK:

Hyperacute rejection in human Kidney
allografts Schwartzman or Arthur reaction ?
Transpl. Proc. 184, 1 (1969)

50. MIENY, C.J. and B. EISEMANN:

Liver preservation: Unperfused cold
storage and continuous cold perfusion.
Surg. Forum 18, 374 (1967)

51. MIKAELOFF, P.H.:

In: Transplantation today.
Excerpta Medica Foundation 146 (1969)

52. MIKAELOFF, P.H., R.Y. CALNE:

Progress in liver transplantation.
Orthotopic transplantation in the pig.
Progr. Surg. 7, 268 (1969)

53. MOORE, F.D., A.G. BIRTCH, F. DAGHER, F. VEITH, J.A. KRISHER,
S.E. ORDER, W.A. SHUCART, G.J. DAMMIN, N.P. COUCH:

Immunsuppression and vascular insufficiency
in liver transplantation.
Ann. N.Y. Acad. 120, 729 (1964)

54. MOORE, F.D., H.B.WHEELER, H.V.DEMISTIANOS, L.L.SMITH:
Experimental whole Organ Transplantation of the liver and the Spleen.
Am. Surg. 152, 374 (1960)
55. MURRAY-LYON, J.M., D.B.EVANS, W.D.FOSTER, R.J.HOLDEN,
M.O.RAKE, H.STERN, R.Y.CALNE, R.WILLIAMS:
Liver transplantation in man. The
significance, patterns and control of
infection.
Brit. J. Surg. 57, 280 (1970)
56. NITSCHKE, J., E.STRUCK, H.-J.WIESNER, V.TOTOVIC,
H.HAMELMANN:
Zur Morphologie der transplantierten
Schweineleber.
Kongr.-Ber. d. österr. Ges. f. Chir.
Millstadt, 14. Tagung 13. - 16.6.1973
57. OEHLERT, W., C.HERFARTH, W.E.ZIMMERMANN, H.J.HALBFASS,
M.HIRSCHAUER, H.KÖRNER, G.PUFF, H.SCHÄFER,
N.SCHNEIDER:
Das histologische Bild der transplan-
tierten Schweineleber in seiner Bezie-
hung zu Autoaggressionskrankheiten der
Leber.
Beitr. Path. Bd. 145, 46 (1972)
58. OSTER, H.:
Metabolische Veränderung in der Früh-
phase nach Lebertransplantationen bei
Hunden und Schweinen.
Inaugural-Dissertation.
Chir. Univ.-Klinik Marburg 1972
59. PECHET, L., C.G.GROTH, P.M.DALOZE:
Changes in coagulation and fibrinolysis
after orthotopic canine liver homo-
transplantation.
J. Lab. Clin. Med. 73, 91 (1969)

60. PENN, J., T.E.STARZL:
Experience in the human livertransplata-
tion. Indication, Prognosis and Per-
spectives.
Internat. Bonner Lebertr. Sym. 23.-25.6.72
61. PIERCE, J.: Experience with human heart transplanta-
tion.
hrsg. von H.A.Shapiro
Butterworths, Durban S. 190, 1969
62. PORTER, K.A.: Morphological aspects of renalhomo-
graftrejection.
Brit. Med. Bull. 21, 171 (1965)
63. PORTER, K.A., J.B.DOSSETOR, T.L.MARCHIARO, W.S.PEART,
J.M.RENDALL, T.E.STARZL, P.J.TERASAKI:
Human renal transplants.
1. Glomerolar changes.
Lab. Invest. 16, 153 (1967)
64. PORTER, K.A.: Pathologie of liver transplantation.
Transpl. Rev. 2, 136 (1969)
65. PORTER, K.A.: Pathology of the orthotopic homograft.
In: T.E.Starz1: Experience in hepatic
transplantation, S. 422
Philadelphia, Toronto, London 1969
66. REID, C, J.KOSSA:
The action of anti-thyroid agents and
thyroxine on tissue homogenates.
Arch. Biochem. 53, 321 (1954)
67. RIFKIND, R., T.C.MARCHIARO, W.R.WADDELL, T.E.STARZL:
Infectious diseases associated with
renal homotransplantation.
J.A.M.A. 189, 397 (1964)

68. RODERICK, N.M., MacSWEEN:
Hepatic sepsis after livertransplantation in dogs and pigs.
Arch. Path. 88, 170 (1969)
69. ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik.
Verl. Oldenbourg, München 1968
70. ROWLANDS, D.T., E.H.BOSSEN:
Immunological mechanismus of allograft rejection.
Arch. Intern. Med. 123, 491 (1969)
71. SAUNDERS, S.J., J.TERBÜMCJE, S.C.W.BOSMAN, G.G.HARRISON, R.WALLS, R.HICKMANN, J.BIEBUYCK, J.DENKT, S.PEARCH, C.N.BARNARD:
Acute hepatic coma treated by cross-circulation with a baboon and by repeated exchange transfusions.
Lancet II 7568, 585 (1968)
72. SCHALM, S.W., J.L.TERPSTRA, B.DRAYER, C.v.d.BERG, J.J.VELTKAMP:
A simple method for short term preservation of a liver homograft.
Transpl. 8, 877 (1969)
73. SLAPAK, M., R.A.WIGMORE, A.K.CHANDRASAKARENA, J.G.BEAUDOIN, W.MALAVE:
Second internat. Congress of the transplant. Society, New York Spt. 1968
74. SLAPAK, M., R.A.WIGMORE, L.D.MacLEAN:
Twentyfour hour liver preservation by the use of continuos pulsatile perfusion and hyperbaric oxygen.
Transplant. 5, 1154 (1967)

75. STARZL, T.E., L.BRETTSCHNEIDER, J.PENN, G.GILLES,
R.PICACHE, C.W.PUTNAM:
Clinical Liver Transplantation.
Transpl. Rev. 2, 3 (1969)
76. STARZL, T.E.: Experience in hepatic transplantation.
Philadelphia-London-Toronto 1969
77. STARZL, T.E., T.MARCHIORO, K.v.KAULLA, G.HERMANN,
R.S.BRITAIN, W.R.WADDELL:
Homotransplantation of the liver in
humans.
Surg. Gynec. Obstet. 117, 659 (1963)
78. STARZL, T.E., B.A.LERNER, F.J.DIXON, C.G.GROTH,
L.BRETTSCHNEIDER, P.J.TERASAKI:
Shwartzman reaction after human renal
homotransplantation.
New Engl. J. Med. 642, 278 (1968)
79. STARZL, T.E., C.G.GROTH, L.BRETTSCHNEIDER, J.PENN,
V.A.FULGENITI, J.B.MOON, H.BLANCHARD,
A.J.MARTIN, K.A.PORTER:
Orthotopic transplantation of the human
liver.
Am. Surg. 168, 392 (1968)
80. STARZL, T.E., L.BRETTSCHNEIDER, J.PENN, P.BELL, C.J.GROTH,
H.BLANCHARD, N.KWASHIWAGS, C.W.PUTMAN:
Orthotopic liver transplantation in man.
Transpl. Proc. 1, 216 (1969)
81. STARZL, T.E., T.L.MARCHIARO, K.A.PORTER, P.D.TAYLOR,
T.D.FARIS, T.J.HERMANN, C.J.HEAD, W.R.WADDELL:
Factors determining short-long term survival
after orthotopic homotransplantation
in the dog.
Surg. 58, 131 (1965)

82. STRUCK, E., H. HAMELMANN:
Lebertransplantation.
In: Indication zur Operation,
hrsg. von G. Heberer und G. Hegemann
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York 1974
83. SWIFT, J. E., W. R. GHENT, J. T. BECK:
Direct transhepatic cross-circulation in
hepatic coma in man.
Canad. Med. Ass. 97, 1435 (1967)
84. TAFFS, L. F.: Immunological Studies on Experimental In-
fection of Pigs with *Ascaris Suum* Goeze.
The Histopathology of the liver and lung.
J. of Helmit. 42, 157 - 172 (1968)
85. TERBLANCHE, J., J. H. PEACOCK, K. E. F. HOBBS, A. C. HUNT,
M. C. PATH, J. BOWES, E. J. TIERRIS, D. B. PALMER,
Te. BLECHER, M. C. PATH:
Orthotopic liver homotransplantation.
An Experimental Study in the unmodified
pig.
Dep. of Surg. Path. 42, 486 - 491 (1968)
86. THOMSON, J. G.:
Experience with human heart transplantation.
Hrsg.: von H. A. Shapiro, Butherworth,
Durban, S. 196, 1969
87. TRUNIGER, B., S. M. ROSEN, H. KRICK, D. E. OKEN:
Die Rejektion der homotransplantierten Niere.
Urol. int. 21, 169 (1966)
88. WEBB, W. R., R. D. DODDS, M. U. UNAL, A. M. KAROW, W. A. COOK,
C. R. DANIEL:
Suspended animation of the heart with
metabolic inhibitors. Effect of magnesium
sulfate or fluoride and adrenochrome in rats.
Am. Surg. 1964, 343 (1966)

89. WEBER, H.W.: Pathological findings in human organ transplantation.
Dep. of Anat. Path. 98, 99 - 105 (1970)
90. WEISSLER, A.M., F.A. KRUGER, N. BABER, D.G. SCARPELLI, R.F. LEIGHTON, J.K. GALLIMOR:
Role of anaerobic metabolism in the preservation of functional capacity and structure of anoxic myocardium.
J. Clin. Invest. 47, 403 (1968)
91. WELCH, C.S.: A note on the transplantation of the whole liver in dogs.
Transplant. Bull. 2, 54 (1955)
92. WILLIAMS, G.M., D.M. HUME, R.P. HUDSON, P.J. MORRIS, K. KANO, F. MILGRAM:
Hyperacute renal homograft rejection in man.
New Engl. J. Med. 611, 279 (1968)
93. WILLIAMS, R., R.Y. CALNE, J.D. ANSELL, B.S. ASHBY, P.A. CULLUM, J.L. DAWSON, A.L.W.F. EDDLESTON, D.B. EVANS, P.T. FLUTE, P.M. HERBERTSON, V. JOYSEY, A.M. MCGREGOR, P.R. MILLARD, J.M. MURRAY-LYON, J.R. PENA, M.O. RAKE, R.A. SELLS:
Liver transplantation in man III. Studies of liver function, Histologie and immun-suppressive therapy.
Brit. Med. J. 3, 12 (1969)
94. ZENKER, R., H. PICHLMAIER:
Organverpflanzung beim Menschen.
Dtsch. Med. Wschr. 15, 713 (1968)

Herrn Professor Dr. Hamelmann möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und für die Möglichkeit, an seiner Klinik zu arbeiten, danken.

Sehr dankbar bin ich Herrn Professor Dr. Schmitz-Moormann für die Beratung bei mikroskopiertechnischen Fragen und für die Übernahme des Correferates.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Totovic (Path. Instit. Univ. Bonn) für die Unterstützung bei der Auswertung der histologischen Untersuchungsergebnisse.

Dankbar bin ich auch Herrn Dr. Löffel von der Marburger Zentralen Rechenanlage für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. Nitschke für wertvolle Anregungen und Unterstützung bei der Zusammenstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 21.11.1946 wurde ich als Sohn des verstorbenen Finanzgerichtspräsidenten Dr. Fritz Wiesner und dessen Ehefrau Elly in Kassel geboren .

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Simmershausen, danach die Goetheschule, Realgymnasium in Kassel, bis 1966.

Im Sommersemester 1966 studierte ich zunächst ein Semester Naturwissenschaften in Marburg und begann dann im Wintersemester 1966/67 mit dem Medizinstudium an der Marburger Philipps-Universität. Im Sommersemester 1967 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und drei Semester später die ärztliche Vorprüfung.

Im Juni 1972 beendete ich die ärztliche Prüfung und absolvierte dann die internistische Medizinalassistentenzeit an der Martin-Luther-Klinik in Berlin. Die weitere Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in der Chirurgischen Universitätsklinik in Heidelberg und im Rhön-Klinikum Bad Neustadt.

Am 1.1.1975 erhielt ich die Approbation als Arzt. Bis zu meiner Einberufung zum Grundwehrdienst am 7.7.1975 arbeitete ich weiterhin in dem internistischen Rhön-Klinikum. Jetzt bin ich als Stabsarzt auf der Chirurgischen Abteilung der Bundeswehrklinik Bad Zwischenahn tätig.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren
Professoren und Dozenten :

Amon, Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Daume,
Dölle, Exner, Friederich, Ganz, Golenhofen, Graul,
Hamelmann, Hardewig, Hennessen, Hensel, Hess, Heuser,
Hildebrandt, Hort, Hupe, Jacob, Kaffarnik, Karlson,
Korb, Koransky, Linneweh, Mann, Mannheim, Maroske,
Martini, Massarat, Nesswetha, Neurath, Oehmig, Petry,
Pots, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann,
Seidel, Siegert, Solcher, Straub, Streicher, Voss,
Walcher, Wendt, Zilliken.

